Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica

Características hematológicas de la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMKA7) en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Luis Fernándo DE LA CRUZ ISUIZA

ASESOR

Ricardo Mafalky RODRÍGUEZ TORRES

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

De La Cruz L Características hematológicas de la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMKA7) en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Luis Fernándo De La Cruz Isuiza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46854752
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0005-0795-9163
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Ricardo Mafalky Rodríguez Torres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10426839
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6341-011X
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Carmen Cristina Aranda Dextre
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	15841058
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10049097
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Boris Moises Valdivia Vizarraga
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	25557178
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.6.1. Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud mental, Enfermedades cardiovasculares
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "INEN" País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Surquillo Latitud: -12.112307 Longitud: -76.998348
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2025 - 2026
URL de disciplinas OCDE	Hematología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06 Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 003396-2024-R) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dra. Carmen Cristina Aranda Dextre
Miembros: Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Lic. Boris Moises Valdivia Vizarraga
Asesor(a): Lic. Ricardo Mafalky Rodriguez Torres

UNMSM Firmado digitalmente por VASQUEZ ALVA Rolando FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 17.09.2026 15:43:43 -05:00

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 16 de septiembre del 2026, siendo las 9:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **"Características hematológicas de la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMKA7) en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020"** para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Señor:

Luis Fernándo De La Cruz Isuiza

Habiendo obtenido el calificativo de:

…..17..…	…Diecisiete…
(En números)	(En letras)

Que corresponde a la mención de: Muy Bueno
Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

……..……..……	……..……..……
Presidente	Miembro
Dra. Carmen Cristina Aranda Dextre	Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza
D.N.I: 15841058	D.N.I: 10049097

UNMSM Firmado digitalmente por PAREDES ARRASCUE Jose Antonio FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 16.09.2026 14:58:32 -05:00

……..……..……	……..……..……
Miembro	Asesor(a) de Tesis
Lic. Boris Moises Valdivia Vizarraga	Lic. Ricardo Mafalky Rodriguez Torres
D.N.I: 25557178	D.N.I: 10426839

Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https://us02web.zoom.us/j/86199406174?pwd=iN1T8Ypi9libVDPkaWOECcBb4ybkEE.1
ID:
Grabación archivada en:

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Rodriguez Torres, Ricardo Mafalky en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de la EP N° 0082-2026-EPTM/UNMSM de la tesis cuyo título es "Características hematológicas de la Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMKA7) en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020", presentado por el bachiller De La Cruz Isuiza, Luis Fernándo para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 17 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

Lima, 03 de Setiembre de 2026



Firma del asesor

Nombres y Apellidos del asesor: Ricardo Mafalky Rodriguez Torres.

DNI:10426839

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

A mi padre Fernando De la Cruz, quien siempre me ayudo y animó a estudiar para ingresar a la universidad y pude lograrlo gracias a su arduo sacrificio.

A mi esposa, Brenda Buleje, que con su apoyo y motivación pude llegar hasta donde estoy y seguir mejorando como persona y también como profesional y a mi hijo Sebastián quien es el motor de mi vida para continuar con mis metas futuras.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor el Lic. Ricardo Rodríguez, por su paciencia y su guía con sus grandes conocimientos pude concluir con mi investigación.

A mi esposa Brenda Buleje y mi hijo Sebastián, por ser mis grandes apoyo y motivos para seguir adelante en todo lo que me propuse en la vida a futuro.

A mi padre Fernando De la Cruz y mi hermana Dina Mercedes De la Cruz, que me impulsaron a prepararme para ingresar y me apoyaron en todo mi trayecto académico.

A mis mejores amigos Roberto Rojas, Pablo Escurra, Sherman Torres y Caroline Velarde, por los grandes momentos compartidos en la universidad y también ser grandes ejemplos como profesionales.

INDICE

CARATULA ..... ¡Error! Marcador no definido.

DEDICATORIA ..... **II**

AGRADECIMIENTO ..... **III**

INDICE ..... **IV**

TABLAS ..... **VI**

GRAFICOS ..... **VII**

RESUMEN ..... **VIII**

ABSTRACT ..... **IX**

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN **1**

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES 2

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN 5

1.3. OBJETIVOS 6

1.3.1. OBJETIVO GENERAL 6

1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS 6

1.4. BASES TEÓRICAS 7

1.4.1. BASE TEORICA 7

1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS 18

1.4.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS 18

CAPÍTULO II: MÉTODOS **19**

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO 20

2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN 20

2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN 20

2.1.3. POBLACIÓN 20

2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO 20

2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 20

2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 20

2.1.5. VARIABLES 22

2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS . 23

2.1.7. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS 23
2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS. 24
CAPÍTULO III: RESULTADOS 25
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN 36
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43
ANEXOS 49

TABLAS

Tabla N°1. Distribución según sexo y edad de pacientes pediátricos con trisomía 21 . **26**

Tabla N°2. Frecuencia de LA en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **27**

Tabla N°3. Parámetros hematológicos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **28**

Tabla N°4. Nivel de anemia según hemoglobina por grupo etario, en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **29**

Tabla N°5. Nivel de anemia según nivel de hematocrito por grupo etario, en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía **30**

Tabla N°6. Leucocitos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **30**

Tabla N°7: Plaquetas en casos de LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 .. **31**

Tabla N°8 Recuento de blastos en sangre periférica y médula ósea de LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21, INEN, 2010 - 2020 ..... **32**

Tabla N°9. Características morfológicas de blastos en pacientes pediátricos con trisomía 21 diagnosticados con LMKA7, INEN, 2010 - 2020 ..... **33**

Tabla N°10. Características inmunofenotípicas en pacientes pediátricos con trisomía 21 diagnosticados con LMKA7, INEN, 2010 - 2020 ..... **34**

GRAFICOS

Gráfico N°1: Cuantiles de los leucocitos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **31**

Gráfico N°2: Cuantiles de las plaquetas en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 ..... **32**

RESUMEN

Introducción: Los niños con Síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos hematológicos malignos, con más frecuencia leucemias agudas con una inclinación hacia el subtipo Leucemia Megacarioblástica Aguda (LMKA7). **Objetivo**: Describir las características hematológicas de las leucemias agudas en pacientes pediátricos con trisomía 21 que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2010-2020. **Materiales y métodos**: Se estudió las historias clínicas de 21 pacientes pediátricos de 5 años con trisomía 21 y diagnóstico de leucemia aguda de novo en el INEN entre los años 2010 y 2020. Se utilizó el programa de Appsheet y Excel para recolección y análisis de dato. El estudio aplicó un enfoque cuantitativo, de alcance descriptivo, con un diseño observacional, retrospectivo y transversal. El muestreo fue censal. **Resultados**: Durante el periodo 2010-2020, se evaluó un total de 21 historias clínicas de pacientes pediátricos menores de 5 años con trisomía 21 con diagnóstico de leucemia aguda, se encontró un predomino del 57 % en el sexo femenino. El subtipo de leucemia aguda predominante fue la leucemia megacariocítica aguda (LMKA7), con 12 historias clínicas (57%). En los exámenes hematológicos se reveló un predominio en la anemia y la trombocitopenia (< 50 x 10^3 cel/mm^3). En la clasificación morfológica se mostró una mayor proporción en las características de tamaño grande , citoplasma basófilo, y presencia de prolongaciones citoplasmática o “blebs”. En el análisis inmunofenotípico por citometría de flujo reportó una alta positividad para marcadores del linaje megacariocítico: CD61 (89%), CD42b (88%) y CD41 (83%), junto con una expresión notable del marcador de inmadurez CD117 (100%) y CD34 (90%). **Conclusiones**: Se concluye que la frecuencia de la LMKA7 es alta para este grupo de pacientes pediátricos con trisomía 21. Los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico se caracterizan por presentar valores clínicos críticos, evidenciando principalmente anemia y trombocitopenia grave. Las características morfológicas y los exámenes inmunofenotípico, se concluye que estos exámenes se orientan hacia el linaje megacariocítico.

Palabras claves: Síndrome de Down, Leucemia Aguda, LMKA7, hemograma, inmunofenotipo

ABSTRACT

Introduction: Children with Down syndrome have a higher risk of developing malignant hematological disorders, most frequently acute leukemias with a predilection for the Acute Megakaryoblastic Leukemia (AMKL7) subtype. **Objective**: To describe the hematological characteristics of acute leukemias in children with trisomy 21 who were diagnosed at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) during the 2010-2020 period. **Materials and methods**: The medical records of 21 patients under 5 years of age with trisomy 21 and a diagnosis of de novo acute leukemia at INEN between 2010 and 2020 were studied. AppSheet and Excel software were used for data collection and processing. The study applied a quantitative, descriptive approach with an observational, retrospective, and cross-sectional design. Non-probability convenience sampling was used. **Results**: During the 2010-2020 period, a total of 21 medical records of children under 5 years of age with trisomy 21 diagnosed with acute leukemia were analyzed, showing a female predominance of 57%. The predominant acute leukemia subtype was acute megakaryoblastic leukemia (AMKL), accounting for 12 medical records (57%). Hematological examinations revealed a prevalence of anemia and thrombocytopenia ($< 50 \times 10^3/mm^3$). Morphological classification showed a prevalence of large cell size, basophilic cytoplasm, and the presence of cytoplasmic projections or "blebs". Flow cytometry immunophenotypic analysis reported high positivity for megakaryocytic lineage markers: CD117 (100%), CD61 (89%), CD42b (88%), and CD41 (83%), along with a notable expression of the immaturity marker CD34 in 90% of the cases. **Conclusions**: It is concluded that the frequency of acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) is high in this group of children with trisomy 21. Hematological parameters at the time of diagnosis are characterized by critical clinical values, primarily evidencing severe anemia and thrombocytopenia. Based on morphological characteristics and immunophenotypic examinations, it is concluded that these cases are oriented toward the megakaryocytic lineage.

Keywords: Down syndrome, Acute Leukemia, AMKL, complete blood count, immunophenotype.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

El Síndrome de Down (SD) es una alteración cromosómica compatible con la vida más común en todo el mundo se debe en la trisomía del cromosoma 21(1). La etiología del cromosoma 21 adicional se presenta de diferentes maneras, ya sea de forma parcial o total, Clasificándolas de las siguientes 3 formas.: Trisomía 21 libre con un 95 %, consiste en una no disyunción meiótica usualmente originaria en la madre, la translocación Robertsoniana con 4%, se debe a la translocación de un cromosoma acrocéntrico (cromosomas 13,14,15,21 o 22) con el cromosoma 21 y por último el mosaicismo con un 1% debido a una no disyunción mitótica posterior a la concepción(2,3).

La prevalencia del SD a nivel mundial se estima un aproximado de 1 de cada 600 a 800 casos de nacidos vivos. El riesgo del aumento de nacimientos de niños con SD se relaciona con la edad materna, mientras mayor sea la edad de la madre, mayor también será el riesgo. La diferencia en la proporción va de acuerdo, según los grupos etarios: La probabilidad de madres menores de 30 años de 1 en 1500 casos. En cambio, de madres de entre 30 a 34 años, las probabilidades son de 1 en 900 casos. En madres de 35 a 39 años, las probabilidades aumentan de 1 en 800 casos. Cuando la edad de la madre ronde de 40 a 44 años, las probabilidades van de 1 en 100 casos. Cuando la edad de las madres supera los 45 años, tienen un mayor riesgo de concebir a niños con SD, ya que el riesgo también aumenta, que vendría ser una probabilidad de 1 en 50 de casos (4).

Las características de los niños con SD son rasgos bien distinguidos que son muy fáciles de detectar incluso antes del nacimiento, estas características se asocian a malformaciones de algunos órganos del cuerpo con mayor frecuencia al sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal. Los individuos con SD tienen un mayor riesgo de padecer otras complicaciones médicas como la disfunción tiroidea, anomalías auditivas, neurológicas, visual y también hematológicas (5).

Las alteraciones hematológicas más comunes asociadas a pacientes recién nacidos con SD estarían conformadas por neutrofilia, trombocitopenia, policitemia y volumen corpuscular media elevado (6,7)

Otras alteraciones específicas del SD es el Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMT), que se manifiesta aproximadamente en el 10 de los recién nacidos vivos con SD con la presencia de blastos en sangre periférica en bebes menores de 3 meses. Se caracteriza por la proliferación clonal de megacariocitos identificada durante las primeras semanas de vida, redimiendo a los 3 meses, entre el 20 % a 30 % de los afectados desarrollan posteriormente Leucemia Aguda (8).

Los niños con SD tienen 10 veces más probabilidades de desarrollar leucemia que la población pediátrica general. El riesgo se constituye de siguiente manera: En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 2% de todos los casos pediátricos y en la leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 10% de todos los casos pediátricos (9). Los niños con SD menores de 5 años tienen mayor riesgo de padecer LMA en particular la LMKA7. Se presume que el riesgo elevado se relacione con en la mutación somática del gen GATA1 un factor de transcripción ligado al cromosoma X que provoca la proliferación anormal de megacariocitos inmaduros (10).

Hasaart, Karlijn y col. 2021 (11). En su estudio "Increased risk of leukaemia in children with Down syndrome: a somatic evolutionary view", tuvo como objetivo describir el aumento de riesgo de leucemia en pacientes con SD. Se realizó una revisión de varios estudios. La conclusión del estudio es que se proponga un modelo en el que el desarrollo de la leucemia en el SD está impulsado por un aumento en la diversidad fenotípica heredable de las células madre hematopoyéticas (CMH), causado por cambios epigenéticos y una mayor tasa de mutación somática durante el desarrollo fetal.

Behluli, Emir y col. 2022 (12). En su estudio "Suspicions regarding the genetic inheritance of acute lymphoblastic leukemia in patients with down syndrome", tuvo como objetivo describir la predisposición hereditaria a la LLA y las posibilidades de terapia molecular y tratamiento para pacientes con LLA-SD. Se realizó una revisión de la literatura disponible de varios estudios. Tuvieron como resultado que varios estudios muestran que el aumento de la diversidad fenotípica y los cambios en la dinámica de selección en el hígado y la médula ósea fetales pueden tener un papel en el desarrollo de la leucemia en niños con SD. Como conclusión se obtuvo que el conocimiento profundo de las alteraciones genéticas hereditarias y somáticas en la LLA ha proporcionado perfeccionamiento del diagnóstico molecular y la identificación de nuevos biomarcadores pronósticos hasta la incorporación de terapias dirigidas molecularmente y la introducción del ajuste de dosis guiado por la genética.

Michels, Naomi y col. 2021 (13). En su estudio “Minimal residual disease, long-term outcome, and IKZF1 deletions in children and adolescents with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia: a matched cohort study”, tuvo como objetivo investigar el potencial efecto subyacente del síndrome de Down frente a los efectos adversos de la genética del cáncer en el pronóstico clínico. El método fue un estudio de cohortes emparejadas, se reclutaron niños y adolescentes con SD y leucemia linfoblástica aguda y niños sin SD con leucemia linfoblástica aguda. El resultado que se obtuvo menciona que el SD y la leucemia linfocítica aguda se asociaron con un mayor riesgo de Mortalidad Relacionada con el Tratamiento posterior a la inducción en comparación con los controles emparejados. Este estudio obtuvo como conclusión que el tratamiento de inducción es igualmente eficaz para pacientes con SD y leucemia linfoblástica aguda, así como para pacientes sin SD con características similares.

A van den Akker, Tayler y col. 2023 (14). En su estudio “Myeloid Proliferations Associated with Down Syndrome: Clinicopathologic Characteristics of Forty Cases from Five Large Academic Institutions” tuvo como objetivo describir la diferencia entre la mielopoyesis transitoria anormal (MAT) y leucemia mieloide asociada al SD (LM-SD). Se realizó una revisión retrospectiva de casos de LM-SD y TAM evaluando sus características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y moleculares para identificar criterios diferenciadores. Como resultado identificaron 40 casos: 28 LM-SD y 12 MAT. Varias características fueron diagnósticamente distintas, incluyendo una edad más temprana en MAT, así como la presentación con anemia y trombocitopenia clínicamente significativas en LM-SD. La diseritropoyesis fue exclusiva de LM-SD, al igual que las anomalías citogenéticas estructurales aparte de la trisomía 21 constitucional. Las características inmunofenotípicas de MAT y LM-SD fueron indistinguibles, incluyendo la expresión aberrante de CD7 y CD56 por los blastos mieloides. Llegando a la conclusión de que los resultados del estudio confirman marcadas similitudes biológicas entre la TAM y la LM-DS.

Hasle, Henrik y col. 2022 (15). En su trabajo de investigación “Germline GATA1s-generating mutations predispose to leukemia with acquired trisomy 21 and Down syndrome-like phenotype” tuvo como objetivo describir a dos familias con mutaciones germinales que generan GATA1s, en las que varios miembros desarrollaron LMKA7 con SD, incluyendo la adquisición de trisomía 21. El método del estudio fue experimental y transversal. Como conclusión se obtuvo que la combinación de la mutación que genera GATA1s y la trisomía 21 da lugar a una neoplasia mieloide única, independientemente del orden de los eventos. Las observaciones también indican que las mutaciones que generan GATA1s deberían añadirse a la lista de anomalías constitucionales que predisponen al TAM y a las leucemias tanto en hombres como en mujeres. Los signos de empeoramiento de las citopenias deben motivar la investigación pertinente.

Manson, Nicola y col. 2024 (16). En su trabajo de investigación “Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges” tuvo como objetivo los avances recientes en la comprensión de la leucemia mieloide asociada al síndrome de Down (LMA-SD) y la leucemia linfoblástica aguda asociada al síndrome de Down (LLA-SD), así como en las actualizaciones clínicas sobre el manejo de estas afecciones, incluyendo terapias para limitar la toxicidad y los efectos tardíos del tratamiento. Este estudio tuvo como metodología una revisión sistemática de literaturas disponibles. Se tuvo como conclusión que ampliar el uso de terapias inmunológicas y dirigidas tanto en la LMA-SD como en la LLA-SD ofrece una oportunidad prometedora para limitar la toxicidad y mejorar la supervivencia a largo plazo.

En base a lo presentado anteriormente, este estudio trata de responder la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características hematológicas de la leucemia megacarioblástica aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020?

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

En tiempos anteriores se le dedicó poca atención a resolver las necesidades en el estado de salud de los pacientes con SD, aislándolas del resto de la población en lugar de ser estimulados a continuar con una vida plena y saludable.

En los últimos años este comportamiento por parte de la población hacia las personas con SD fue cambiando, y era más notorio en los países desarrollados, dando importancia a la integración e inclusión social y en la salud, dándoles una mejor calidad de vida.

En la población peruana, no existe información detallada sobre las características, epidemiológicas, inmunofenotípicas, citogenéticos, y de laboratorio sobre las neoplasias hematológicas en las personas con Trisomía 21, por lo cual el presente estudio tiene como objetivo determinar estas características como información importante para que pueda ser útil en los estudios clínicos, diagnósticos y pronósticos de este grupo de pacientes y el conocimiento de la epidemiología en nuestro país permitirán la creación de programas que permita tomar precauciones y mantener una mejor calidad de vida.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir las características hematológicas de la leucemia megacarioblástica aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020

1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características epidemiológicas (edad y sexo) de las leucemias agudas en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020.
- Determinar las frecuencias de leucemias agudas en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020
- Describir los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico de la leucemia megacarioblástica aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020.
- Describir las características morfológicas de la leucemia megacarioblástica aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020.
- Describir las características inmunofenotípica de la leucemia megacarioblástica aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2010-2020.

1.4.BASES TEÓRICAS

1.4.1. BASE TEORICA

1.4.1.1. PRUEBAS DE LABORATORIO

1.4.1.1.1. HEMOGRAMA

El hemograma se define como el análisis cuantitativo y cualitativo de los componentes celulares de la sangre periférica. Las diferencias y las variaciones en la metodología utilizada definen el tipo de hemograma, el número de parámetros o datos aportados y los coeficientes de variación, como índice de precisión y de exactitud, de cada una de las medidas (17).La utilidad clínica de la prueba está en relación directa con la calidad analítica y el número de parámetros que lo componen, esto es con la exactitud y la precisión de los resultados. El hemograma como prueba integral está compuesto por tres grupos de parámetros, a saber: el eritrograma, la leucograma y el trombograma(18).

ERITROGRAMA: Se define como el análisis cuantitativo y cualitativo de los parámetros relacionados con los eritrocitos en sangre periférica:

- Recuento de eritrocitos: Consiste en determinar la cantidad de eritrocitos en sangre periférica por unidad de volumen.
- Hematocrito: El hematocrito representa la fracción de volumen eritrocitario y corresponde al volumen ocupado por los glóbulos rojos en relación con el volumen total de sangre.
- Volumen corpuscular medio: Define, en fL como unidad de volumen, el tamaño de los eritrocitos
- Hemoglobina corpuscular media: Representa la cantidad de hemoglobina, en picogramos (pg) como unidad de peso, presente en cada eritrocito
- Concentración de la hemoglobina corpuscular media: se define como la cantidad de hemoglobina expresada en g/dL de células rojas empacadas.
- Ancho de distribución de los eritrocitos: Es un parámetro exclusivo del hemograma electrónico y representa el coeficiente de variación, expresado en porcentaje, del tamaño de los eritrocitos.
- Recuento de reticulocitos: Los reticulocitos son eritrocitos jóvenes que se diferencian de los eritrocitos maduros debido a que conservan en su citoplasma restos de ácido ribonucleico, ribosomas y mitocondrias que pueden ser identificados mediante diferentes colorantes (17).

LEUCOGRAMA: Se define como el análisis cuantitativo y cualitativo de los parámetros relacionados con los glóbulos blancos o leucocitos en sangre periférica:

- Recuento total de leucocitos: El recuento de leucocitos consiste en determinar la cantidad de glóbulos blancos en sangre periférica por unidad de volumen.
- Recuento diferencial de leucocitos: El recuento diferencial de leucocitos corresponde a la concentración de las subpoblaciones de glóbulos blancos en sangre periférica (17).

TROMBOGRAMA: Se define como el análisis cuantitativo y cualitativo de los parámetros relacionados con las plaquetas en sangre periférica.

- Recuento de plaquetas: El recuento de leucocitos consiste en determinar la cantidad de plaquetas en sangre periférica por unidad de volumen.

1.4.1.1.2. SANGRE PERIFERICA

El estudio e interpretación del frote de sangre periférica como parte del hemograma representa la extensión morfológica del estado de los elementos celulares de la sangre. Constituye un examen rutinario que cuando es debidamente interpretado por el observador tiene una enorme utilidad diagnóstica para el médico (18).

1.4.1.1.3. EXAMEN DE MÉDULA OSEA

Punción aspiración de médula ósea: permite el reconocimiento celular detallado (células normales, rasgos displásicos, la megaloblastosis o tipificación de leucemias agudas), realizar citoquímica, citogenética, citometría de flujo (19).

Biopsia de médula ósea: permite evaluar la arquitectura y la topología medular, valorar su celularidad, identificar lesiones focales (agregados o nódulos linfoides, granulomas, metástasis), identificación de células mediante inmunohistoquímica. Indicada cuando el aspirado es seco (no se obtiene material por este método) (20).

1.4.1.1.4. CITOMETRIA DE FLUJO

La citometría de flujo es una tecnología que analiza y cuantifica de manera simultánea múltiples características celulares a medida que son transportadas en un fluido e incididas por un haz de luz y emite fluorescencia, y son clasificadas dependiendo de las proteínas que expresan. Muy útil para el estudio del inmunofenotipo de las células normales y anormales (21).

1.4.1.1.5. CITOGENETICA

Citogenética convencional: El cariotipo es el conjunto de cromosomas de una célula en metafase, ordenados de acuerdo a su morfología y tamaño, que caracterizan una especie. Se puede identificar cada cromosoma utilizando diferentes técnicas de tinción: Bandas G, Bandas Q, Bandas R, Bandas C, Bandeo de alta resolución(22).

Hibridación fluorescente in situ: La FISH se basa en el uso de sondas marcadas con un fluorocromo que reconocen secuencias específicas del ADN genómico. Estas sondas pueden ser específicas de centrómeros o de una región genómica (generalmente de un gen). Tras la hibridación con núcleos en interfase o en metafase, es posible observar la presencia de ganancias, pérdidas o fusiones entre genes (23).

1.4.1.2. TIPOS DE LEUCEMIAS AGUDAS PEDIATRICAS

Las Leucemias comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicos hematológicos resultantes de varias alteraciones genéticas adquiridas en una población específica de células madre hematopoyéticas y/o progenitoras. La progenie de la célula alterada forma un clon de células leucémicas que es capaz de proliferar y autorrenovarse indefinidamente y no cumplen sus funciones específicas. La expansión incontrolada de estas células hematopoyéticas malignas interfiere con la hematopoyesis normal, y las células leucémicas eventualmente se propagan a través de la circulación e invaden tejidos y órganos fuera de la médula ósea. Las causas de la leucemia no se comprenden bien, y la búsqueda de factores causales ha abarcado más de medio siglo, centrándose en teorías infecciosas, genéticas, físicas y químicas(24).

Las leucemias se clasifican ampliamente en agudas y crónicas y se subdividen en linfoides y mieloides según su origen celular. La Leucemia Aguda (LA) es el tipo de cáncer más común en niños menores de 15 años, lo que representa el 34% de todos los cánceres pediátricos , aproximadamente el 80 - 85% son Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), alrededor de 15 - 20% son Leucemia Mieloide Aguda (LMA). El estudio de varias características detectables en las células leucémicas en el momento del diagnóstico ha permitido clasificar a las LA desde diferentes perspectivas: morfológica, inmunofenotípica, citogenética y biología molecular (ANEXO 1)(24).

- DIAGNOSTICO POR LABORATORIO

Hemograma: El hemograma constituye la herramienta más importante del análisis hematológico, nos brinda la información necesaria para el diagnóstico y seguimiento de leucemias. El hemograma puede ser normal en la etapa inicial de presentación de la leucemia. Durante la evolución pueden aparecer citopenias aisladas (anemia, neutropenia o trombocitopenia) o combinadas (bicitopenia o pancitopenia). La anemia es normocítica, normocrómica con reticulocitos bajos. Los leucocitos pueden variar desde lo normal a valores de leucopenias graves hasta hiperleucocitosis. El recuento de plaquetas puede estar normal o muy bajo (25).

Mielograma: El diagnóstico definitivo y la tipificación de la leucemia se hacen con el mielograma o aspirado de médula ósea. Esta muestra deberá ser analizada con:

Microscopia Convencional: El diagnóstico morfológico se basa en características celulares como el tamaño, la presencia de nucleolos, la cromatina nuclear, la forma nuclear, la relación núcleo / citoplasma y la cantidad y apariencia de citoplasma (vacuolación, gránulos, basofilia). Representa el primer enfoque para la demostración de leucemia y la definición del linaje. En una médula normal se puede encontrar <5% de células inmaduras (para hacer el diagnóstico de leucemia se requiere más del 20%) (25).

Citometría de flujo: Con el uso de la Citometría es posible definir si las células leucémicas analizadas son de estirpe linfoide o mieloide, además si expresan antígenos de superficie y nos permite hacer una clasificación de la leucemia (25).

Estudio Citogenético y Biología Molecular: Consiste en el análisis de los cromosomas y sus alteraciones estructurales o numéricas y su estudio genético. Son importantes como factores pronósticos (25).

1.4.1.2.1. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

Denominamos Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos, que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas. Aunque el 80 – 85% de la LLA ocurre en niños entre los 2 y 5 años, representa una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos. Una clasificación simplificada separa estas leucemias en precursoras de células B, células T (ANEXO 2) y la mayoría de LLA pediátricos es de linaje B, que son caracterizadas por inmunofenotipo, no solo el linaje celular, sino también el grado de maduración(24,26,27).

- MORFOLOGÍA: Su clasificación morfológica se basa en la identificación de la línea celular de leucemia y la etapa de diferenciación celular, pero no es posible la identificación de linaje (ANEXO 3) (24,26–28).
- INMUNOFENOTIPO: Nos permite hacer una clasificación de la leucemia según su linaje y estadio, precursoras B (ANEXO 4) y precursoras T (ANEXO 5) (24,26,27).
- CITOGENÉTICA Y BIOLOGIA MOLECULAR: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen impacto pronóstico y definen grupos de riesgos según su linaje, precursoras B (ANEXO 4) y precursoras T (ANEXO 5) (24,26,27).

1.4.1.2.2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal entre los pacientes. La LMA representa el 15 a 20% de las LA en niños y adolescentes y hasta el 80% en adulto. En la identificación y análisis de ciertas alteraciones citogenéticas estructurales y/o numéricas y la detección de determinadas anomalías moleculares han permitido definir diferentes subgrupos y entidades (ANEXO 6)(24,25,27,29).

- MORFOLOGÍA: Su clasificación morfológica se basa en la identificación de la línea celular de leucemia y la etapa de diferenciación celular, se puede obtener un indicio del posible linaje (ANEXO 7) (27,30).
- INMUNOFENOTIPO: El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para (ANEXO 8) (25,27).

- CITOGENÉTICA: El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un peso de valor pronóstico independiente. Se debe considerar el análisis de un mínimo de 20 metafases para definir un cariotipo normal. Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, y hasta 80-85% en los niños. El estudio por FISH una herramienta útil para evidenciar alteraciones crípticas, y cuando el estudio citogenético no es concluyente (ANEXO 9) (25,27).

- BIOLOGIA MOLECULAR: Mediante técnicas moleculares se pueden detectar las siguientes alteraciones génicas: PML-RARA, RUNX1- RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-KMT2A, NPM1, CEBPA, FLT3, KIT RUNX1, ASXL1, TP53 y BCR-ABL1 (ANEXO 10) (25,27).

1.4.1.3. SINDROME DE DOWN

El Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica compatible con la vida con una prevalencia de 1 de cada 1000 recién nacidos en el mundo y 1 de cada 800 en E.E.U.U., en Perú tiene una frecuencia de 12.7% de los desórdenes genéticos presentes. Esta alteración es causada por la presencia de un cromosoma 21 extra (llamado trisomía 21) generalmente como resultado de la no disyunción del cromosoma durante la meiosis de los gametos , formando 3 tipos de anormalidades cromosómicas como la trisomía 21 libre (95% de los casos), translocaciones Robertsonianas (4% de los casos) como t(14q21q), t(15q21q) o t(13q21q) siendo la t(14q21q) el tipo más común y el mosaicismo (1% de los casos) que es caracterizado por algunas células que contienen 46 cromosomas y otras con 47 cromosomas (ANEXO 11). Aún se desconoce la causa de la no disyunción, pero guarda relación con la edad materna avanzada (ANEXO 12)(1–4).

Es importante destacar que el aspecto físico de los niños recién nacidos con SD es tan característico y específico que pueden guiar a los médicos a tomar una decisión de realizar una prueba de cariotipo para la confirmación. Estos aspectos físicos que más destacan en estos niños recién nacidos son las orejas pequeñas, cabeza redonda y pequeña, signo de la sandalia, el pliegue nucal, Manchas de Brushfield, corta distancia entre pezones, pliegue simiesco, hipotonía muscular e inclinación hacia arriba de la división de los ojos (31).

Cabe mencionar también que presentan un amplio espectro de alteraciones clínicas al crecer, siendo las más comunes los trastornos de la vista, oído, nariz, garganta, respiratorias, cardiovasculares, endocrino, tracto gastrointestinal, tracto urinario, ortopédico y la conducta, ápnea obstructiva del sueño, inestabilidad atlantoaxial y diversos grados de retraso mental, generalmente son de leve a moderado que permite ser capaz de desenvolverse bien en el ámbito laboral y ocasionalmente, el retraso mental puede ser severo. En edad escolar a menudo tienen dificultades con el lenguaje, la comunicación y las habilidades para resolver problemas, después de los 35 años tienen una alto riego de desarrollar temprano la enfermedad de Alzheimer, lo que perjudica aún más la función cognitiva (31,32).

Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer alteraciones hematológicas que se pueden clasificar en enfermedades hematológicas benignas y enfermedades hematológicas malignas. Las enfermedades benignas tienen un transcurso leve y de resolución espontánea en las primeras semanas de vida, incluyen las neutrofilias, trombocitopenias y policitemias, teniendo como frecuencia de 80%, 66% y 34% respectivamente en los recién nacidos con SD, las neutrofilias (raramente excede 30,000 cel/µl) no están asociadas con infección, la trombocitopenia es leve (con conteo menor a < 150,000 cel/µl) y no está asociado a sangrados y la policitemia es independiente de las enfermedades cardíacas e hipoxia. También se reporta un aumento del Volumen Corpuscular Media (VCM) o macrocitosis, pero no sólo en niños, también se manifiestan en adultos. Por otra parte, los recuentos leucocitarios en niños con SD suelen alterarse en especial en los linfocitos, observando una disminución notoria en los Linfocitos B frente a la población normal, siendo la causa principal de susceptibilidad a infecciones pediátricos. En general se describen como anormalidades leves, de curso benigno y con resolución espontánea en las primeras semanas de vida (7,8,33,34).

Mientras que las enfermedades hematológicas malignas están relacionadas con las leucemias y linfomas, éstas se caracterizan por un descontrol de la maduración y expansión de una célula hematopoyética maligna ocasionando un aumento de su proliferación permitiendo que esta alteración sea heredada a sus progenies, interfiriendo con la hematopoyesis normal y eventualmente circulando fuera de la médula ósea a través de la sangre invadiendo otros tejidos y órganos. De las enfermedades malignas las que más predominan son las Leucemias Agudas (7,8,33–35).

1.4.1.4. LEUCEMIAS PEDIATRICAS RELACIONADAS CON EL SINDROME DE DOWN

1.4.1.4.1. SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO

El Síndrome Mieloproliferativo Transitorio (SMT) o Leucemia Transitoria Neonatal es una entidad única que padecen hasta un 10% de los niños con síndrome de Down, se caracteriza por el aumento de blastos en sangre periférica antes de los 3 meses de edad. Los hallazgos morfológicos son indistinguibles de una LMA. Se resuelve de manera espontánea en 4 o 5 meses, salvo en el 25 % de los casos en que puede desarrollarse posteriormente en una LMKA7, o bien un síndrome mielodisplásico (36–39).

La SMT se asocia con muerte neonatal secundaria a insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, sepsis, hemorragia, hiperviscosidad y coagulación intravascular diseminada en 11 a 52%. La muerte se correlaciona con leucocitosis (100.000 / μL), organomegalia, disfunción hepática y derrames viscerales. Sin embargo, los estudios genéticos moleculares han demostrado recientemente que los neonatos con TAM tienen mutaciones claves en los megacariocitos en el factor de transcripción GATA1 (ANEXO 13) (15,36–38,40).

- MORFOLOGÍA: Los blastos en Sangre periférica a menudo son de tamaño mediano a grande con binucleación de redonda a ocasional, cromatina fina a ligeramente condensada, numerosas vesículas citoplásmicas (Blebbs), citoplasma basófilo escaso a moderado y gránulos azurófilos finos ocasionales consistentes con gránulos de plaquetas. Además de la morfología megacarioblástica típica, los blastos del SMT pueden parecerse a linfoblastos, eritroblastos, mieloblastos e incluso monoblastos, lo que dificulta la correcta asignación del linaje y algunos pacientes presentan basofilia. Los blastos en médula ósea tienen la misma morfología mencionada en sangre periférica. A menudo presentan hiperplasia megacariocítica con displasia eritroide y megacariocítica (8,25,36,41,42).

- INMUNOFENOTIPO: Por citometría de flujo, Los blastos del SMT generalmente marcan como megacarioblastos. Expresan CD45, CD34, CD33, CD38, CD36, CD56, HLA-DR, CD7 y al menos uno de los marcadores megacariocíticos CD41, CD42a o CD61. Con menos frecuencia, los blastos del SMT expresan CD4, CD13, CD11b, CD265 (glicóforina A) o CD15. No expresan los marcadores linfoides más específicos como CD3, CD5, CD19 y CD20. En algunos casos, la detección de citometría de flujo de los antígenos megacariocíticos CD41, CD42b o CD61 en blastos puede representar reactividad ya sea a no megacarioblastos con satelismo plaquetaria o monoblastos. Aunque los monoblastos se pueden excluir por citoquímica de esterasa no específica difusa, por la ausencia de reactividad de PPO, o por la detección por citometría de flujo de CD64, mieloperoxidasa intracelular débil y ocasionalmente CD14 (8,25,36,41,42).

1.4.1.4.2. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ASOCIADO A SD

La LMA más frecuente al SD es la Leucemia Megacarioblástica Aguda asociada al SD (LMKA7-SD) con una morfología de frotis de aspirado de médula ósea similares a los observados en SMT. Aunque no todos los casos de LMA-SD tienen una fase SMT precedente clínicamente evidente, los estudios retrospectivos sugieren que 20% de los lactantes con SMT desarrollan LMA-SD ya sea por una evidente progresión o más comúnmente, después de una remisión aparente (39,43–46).

Las mutaciones somáticas adquiridas en el dominio N-terminal del dedo de zinc del gen ligado al X que codifica el factor de transcripción hematopoyético GATA1 son el tercero de los eventos que cooperan en el desarrollo de LMA-SD. Las mutaciones consisten en inserciones/deleciones cortas o mutaciones puntuales en el exón 2, raramente exón 3, y sitios de corte y empalme correspondientes, que introducen un codón de parada prematuro, desplazamiento de marco o mutación en el sitio de empalme (43,44,47,48).

El gen GATA1 (proteína de unión a GATA 1; Xp11.23) codifica un factor de transcripción de unión al ADN del dedo de cinc expresado en linajes eritroide, megacariocítico, mastocito y eosinófilo, que detiene funciones críticas durante la hematopoyesis normal. La proteína GATA1 forma complejos activadores o inhibidores esenciales con otras proteínas asociadas, como FOG1 (amigo de GATA1), CBP (proteína de unión a CREB) y Med1 (subunidad compleja del mediador 1), para controlar y promover la diferenciación de células eritroides y megacariocíticas(10,15,40,49–52).

Además de la LMKA7, algunos LMA-SD se clasifican como LMA-M0, M1, M2, M4, M5 o M6. La M3 o Leucemia Promielocítica Aguda no se observa en LMA-SD. Incluso si algunos LMA-SD se clasifican como no LMKA7, los blastos pueden seguir siendo megacarioblastos dada la morfología variable de megacarioblastos y la ausencia de marcadores megacariocíticos en el panel de citometría de flujo de muchas instituciones. Además, los LMA que no son LMKA7 que ocurren en niños con SD, pero la ocurrencia puede ser coincidencia y no estén relacionadas (10,15,40,49–52).

- MORFOLOGÍA: En sangre periférica los blastos y ocasionalmente los precursores eritroides están generalmente presentes en la sangre periférica. Los eritrocitos a menudo muestran considerable anisopoikilocitosis y a veces dacriocitos. El recuento de plaquetas generalmente disminuye y se pueden observar plaquetas gigantes. En biopsia de la médula ósea, los LMKA7-SD muestran un mayor número de células mononucleares en un patrón difuso o intersticial, similar a otras LMA. Los megacariocitos residuales pueden ser displásicos, mostrando núcleos hipolubidados o multinucleados. Los LMKA7-SD pueden inducir fibrosis de la médula, lo que da como resultado un aspirado seco, o pueden presentarse como un nódulo que simula un tumor metastásico de células azules redondas. LMKA7-SD se puede detectar en la biopsia, pero no se puede representar en los frotis de aspirado de médula ósea debido a la afectación focal de la muestra o la fibrosis asociada alrededor de los blastos LMKA7-SD (25,43,44)

- INMUNOFENOTIPO: Por citometría de flujo, la mayoría de las LMA-SD son de origen megacariocítico y tienen un inmunofenotipo similar al TAM. Se pueden ver frecuencias más altas de expresiones CD13 y CD11b en LMKA-SD en comparación con TAM. En la mayoría de los casos, los blastos son positivos para CD117, CD 13, CD33, CD7, CD4, CD42, TPO-R, IL-3R. CD36, CD41, CD61, CD71, y son negativos para la mieloperoxidasa, CD15, CD14 y glicoforina A. Sin embargo, en contraste a STM, en el 50% de los casos son negativas para CD34 (25,43,44).

- CITOGENETICA: Las LMA-SD y las LMA no SD tienen anormalidades citogenéticas similares con pocas excepciones notables. Ambas LMA asociadas con SD y sin SD tienen una frecuencia similar de cariotipo de trisomía 21 normal o constitucional (aproximadamente 25%). Sin embargo, t (8; 21), t (15; 17) y 16q22 se ven raramente en LMA-SD (2% combinado) en comparación con sus contrapartes sin DS (24% combinado). La t (1; 22), comúnmente observada en LMKA7 pediátrico no asociada a SD (25,43,44).

- BIOLOGÍA MOLECULAR: El perfil genómico realizado en muestras de pacientes con LMKA7-SD ha revelado mutaciones en otros genes diana, incluidos genes implicados en la regulación epigenética, vías de señalización comunes y múltiples componentes de cohesión, además de la presencia de mutaciones en GATA1 están KIT , FLT3 ,JAK2 JAK3 , y MPL (25,43,44).

1.4.1.4.3. LEUCEMIA LINFOBLASTICAS AGUDA ASOCIADO A SD

La LLA-SD es 1,7 veces más frecuente que la LMA-SD. Las características clínicas de la leucemia linfoblástica aguda son similares en niños con o sin síndrome de Down. Más del 90% de las LLA-SD son leucemia linfoblástica B precursora, y el resto es leucemia linfoblástica T precursora (42–44,53,54).

- MORFOLOGÍA: Los hallazgos de aspirado y biopsia de LLA-SD son idénticos a los de la LLA no asociada a SD (25,43,44)

- INMUNOFENOTIPO: La mayoría de los niños (90%) tienen un inmunofenotipo precursor de células B (CD79a +, CD10 +, CD19 +) y el resto presenta inmunofenotipo de precursores de células T (CD4+, CD8+) (25,43,44).

- CITOGENETICA: La mitad de LLA-SD tiene un cariotipo constitutivo normal. La LLA-SD tiene una frecuencia disminuida de hiperdiploidia y rara vez contiene las translocaciones balanceadas comunes, t(12; 21) (ETV6 - RUNX1), t(1; 19) (TCF3 - PBX1), t(4; 11), otras translocaciones 11q23 y t (9; 22), que se observan en casos sin DS-ALL (25,43,44).

- BIOLOGÍA MOLECULAR: Los genes mutados asociado a la LLA-SD es ETV6 - RUNX1, siguiendo de TCF3 - PBX1 (25,43,44).

1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Blastos: son células sanguíneas inmaduras (precursoras) que se producen en la médula ósea.

Citogenética: Parte de la genética que estudia los cromosomas y las enfermedades relacionadas causadas por un número o una estructura anormales de los mismos.

Inmunofenotipo: Es el perfil de las proteínas o antígenos presentes en la superficie de las células. Se usa para identificar y contar tipos específicos de células del cuerpo

Leucemia: Enfermedad neoplásica hematológica, que consiste en la proliferación incontrolada de la célula madre hematopoyética y/o progenitoras.

Mosaicismo: Presencia de dos o más poblaciones celulares con diferente composición genética en el mismo organismo.

Mutación somática: Alteración adquirida del material genético que ocurre en una célula durante la vida del individuo y que no se encuentra necesariamente en todas las células del organismo ni se transmite a la descendencia.

Translocación Robertsoniana: Translocación recíproca entre dos cromosomas acrocéntricos y puntos de translocación pericentroméricos de tal suerte que los dos brazos cortos quedan juntos y los otros dos brazos largos también.

Trisomía: Anomalía genética caracterizada por la aparición de un cromosoma superfluo en un par.

Trisomía Libre: Debido generalmente a la no disyunción meiótica en el óvulo.

1.4.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

No se formuló hipótesis por el alcance descriptivo del estudio.

CAPÍTULO II: MÉTODOS

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El enfoque de la investigación fue cuantitativo porque se basó en los análisis estadísticos de los datos de las historias clínicas (reportes de hemogramas y de citometría de flujo) y el alcance fue descriptivo, porque caracterizó los resultados de hemograma e inmunofenotipo de las Leucemias Agudas a través de tablas de frecuencia absoluta y porcentuales (55).

2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio tuvo un diseño no experimental (observacional) porque no se realizó ninguna intervención o manipulación de las variables y también es de tipo retrospectivo porque se obtuvo los datos de las historias clínicas que son estudios realizados en el pasado, fue un estudio transversal porque la recolección de los datos se realizó en un determinado tiempo que vendría ser el periodo de abril 2025 hasta febrero 2026(55)

2.1.3. POBLACIÓN

La población fuente estuvo constituida por 197 historias clínicas de pacientes pediátricos menores de 5 años con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2010-2020. De estas, 21 historias clínicas correspondieron a pacientes con trisomía 21 y leucemia aguda que cumplieron los criterios de selección, constituyendo la población elegible del estudio.

2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO

La muestra lo constituyen las 12 historias clínicas de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down diagnosticado con Leucemia Megacablástica Aguda (LMKA7) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2010 – 2020. Y el muestreo fue censal al tener una población pequeña se abarcó a todas las historias clínicas que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Historias clínicas de pacientes con trisomía 21 menores a 5 años.
- Historias clínicas de pacientes con trisomía 21 diagnosticado con Leucemia Megacarioblástica Aguda de novo, diagnosticada en el INEN.

2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historias clínicas de pacientes con trisomía 21 que hayan iniciado tratamiento previo al diagnóstico.
- Historias clínicas de pacientes con trisomía 21 diagnosticado con otra neoplasia no Leucemia Aguda.
- Historias clínicas de pacientes con trisomía 21 diagnosticado con Leucemia Aguda secundaria a otra patología.

2.1.5. VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Subdimensiones	Naturaleza y Escala	Indicadores	Valores	Fuente de información
Hemograma	Es un análisis de la sangre que permite medir la cantidad y ver las características morfológicas de las células sanguíneas, como los eritrocitos, leucocitos y plaquetas	Hemograma automatizado	Hemoglobina	Cuantitativa / De Razón	(g/dL)	Menores de 2 meses: >13.5 2 a 5 meses: >9.5 6 a 23 meses: >11.0 24 a 60 meses: >12.0	Historia Clínica
			Hematocrito	Cuantitativa / De Razón	(Porcentaje %)	Menores de 2 meses: >45 2 a 5 meses: 30 - 42 6 a 23 meses: 33 - 38 24 a 60 meses: 34 - 40	Historia Clínica
			Plaquetas	Cuantitativa / De Razón	(Células/ mm^3)	Menores de 60 meses: 150 000 - 450 000	Historia Clínica
			Leucocitos	Cuantitativa / De Razón	(Células/mm^3)	RN: 9 000 - 30 000 Menores de 24 meses: 6 000 - 18 000 De 24 a 60 meses: 5 000 - 15 500	Historia Clínica
		Lamina periférica	Blastos	Cuantitativa / De Razón	(Porcentaje %)	> 20	Historia Clínica
Examen de médula ósea	Es un con junto de análisis realizado a un aspirado o biopsia de medula ósea, que combina técnicas avanzadas como la morfología celular, citometría de flujo, citogenética y biología molecular	Citometría de flujo	Panel ALOT	Cualitativa / Nominal	Presencia o ausencia	CyCD3, CD45, CyMPO, CyCD79a, CD34, CD19, CD7, SmCD3	Historia Clínica
			Panel Complementario	Cualitativa / Nominal	Presencia o ausencia	HLADR, CD9, CD11b, CD13, CD25, CD41, CD42a, CD42b, CD61, CD71, CD117, CD123, CD203c	Historia Clínica
		Lamina periférica	Blastos	Cuantitativa / De Razón	(Porcentaje %)	> 20	Historia Clínica
			Descripción morfológica	Cualitativa / Nominal	Tamaño	Grandes	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Relación N-C	Baja	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Forma nuclear	Redonda regular	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Cromatina	Laxa	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Nucleolos	De 2 a más	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Color del citoplasma	Basófilo	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Gránulos del citoplasma	Ausentes	Historia Clínica
				Cualitativa / Nominal	Blebs	Presentes	Historia Clínica

2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recolección de datos que se utilizó fue la revisión y análisis de los datos de las historias clínicas, que fue realizado por el autor del proyecto, evaluado por el asesor del proyecto y supervisado por el comité de ética del INEN y la Secretaría del CIEI-INEN.

El instrumento de recolección de datos fue a través de la "Ficha de Registros de Datos Virtual, https://www.appsheet.com/start/c924711f-ac09-45a7-a865-740a4e3d984e" creada en el programa AppSheet (ANEXO 14) y evaluada por el asesor de tesis, no se requirió juicio de experto por motivos de que el instrumento era para recolectar datos de historias clínicas y no era para recolectar datos en tiempo real como en una entrevista o encuesta, los datos quedaron registrados en GoogleSheet que se descargó como Excel único al culminar la etapa de recolección.

2.1.7. PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS

El presente proyecto de investigación fue entregado a la Oficina de Docencia e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para su evaluación por los distintos comités de investigación y se obtuvo la carta de aceptación (ANEXO 15). Posterior a su aceptación del presente proyecto de investigación por la Oficina de Docencia e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se solicitó los permisos respectivos al comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para tener acceso al registro de las Historias Clínicas y al Servicio de Laboratorio (ANEXO 16).

Luego de obtener los permisos se procedió a mandar una lista de historias clínicas semanal, siendo el límite permitido de 5 historias clínicas semanales, que fue supervisada por el encargado del área de registro de las Historias Clínicas, luego se realizó la lectura de las Historias Clínicas evaluando de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos del estudio se registraron manualmente en la "Ficha de Registros de Datos Virtual". Finalmente realizando un envió para su supervisión de los datos al comité de ética del INEN y la Secretaría del CIEI-INEN, se realizó una evaluación por parte del asesor del proyecto y terminando el periodo de recolección de datos, se procedió al Análisis Estadísticos de los Datos.

Durante el Análisis Estadísticos de los Datos, la base de datos se elaboró en el programa de computación "EXCEL". Terminada la recolección de los datos se procedió al analisis de estos con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25.

Para el análisis estadístico se utilizó el siguiente procedimiento: Medidas estadísticas.

2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Debido a que el estudio no contó con participación directa de pacientes, no fue necesario emitir un consentimiento informado. Se aplicó la declaración de Helsinki, constató en que la base de datos se manejó mediante codificación para preservar los nombres en reserva y evitar exponer los datos y vulnerar la privacidad de los pacientes, el permiso para la aplicación del trabajo de investigación lo realizo el comité de ética del INEN quedando registrado todo en el ANEXO N°16.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Durante el período de recolección que abarcó 10 años (enero del 2010 a diciembre del 2020), se revisaron 197 historias clínicas de pacientes pediátricos menores de 5 años con Leucemias agudas, investigando cada historia clínica sen encontró 21 casos (11%) que corresponden a pacientes pediátricos con trisomía 21 que cumplieron los criterios de selección y, dentro de este grupo, 12 presentaron diagnóstico de leucemia megacarioblástica aguda (LMKA7), sobre los cuales se realizó la caracterización hematológica específica. En el estudio se identificó un predominio del sexo femenino en historias clínicas de pacientes pediátricos con SD diagnosticados de leucemias agudas, el cual representó un 57% de los casos (n = 12), en cambio el sexo masculino representó el 43% de los casos (n=9). Con respecto a la edad se observó una frecuencia similar en los pacientes pediátricos del grupo de 12 a 24 meses y el de 25 a 36 meses cada grupo con un 38% de los casos (n = 8). Estos hallazgos están detallados en la Tabla N°1.

Tabla N°1. Distribución según sexo y edad de pacientes pediátricos con trisomía 21

Características	n	%
Sexo		
Femenino	12	57
Masculino	9	43
Edad (meses)		
Menor a 12	4	19
12 - 24	8	38
25 - 36	8	38
Mayor a 36	1	5
Total	**21**	**100**

Fuente: Propia

3.2. LEUCEMIAS AGUDAS

Al analizar la distribución de frecuencia según el subtipo de LA en las historias clínicas de pacientes pediátricos con trisomía 21, se determinó que la mayoría pertenecen del subtipo Leucemia megacarioblástica aguda con 57% de casos (n=12) de manera equitativa para cada sexo con 6 casos cada una, el diagnostico de leucemia mieloide aguda, mínima diferenciación tuvo una cantidad de 3 historias clínicas, también la leucemia mieloide aguda, SAI contó con esa misma cantidad, en cambio la leucemia mielomonocítica aguda, SAI se obtuvieron 2 casos y por ultimo leucemia monocítica aguda contaba solo con 1 caso.

De todos los subtipos solo se le tomara en cuenta a la LMKA7 por ser el único subtipo en presentar una frecuencia mayor a 10 casos, mientras que el resto tuvo cantidades mínimas y con datos incompletos para poder hacer un estudio detallado según nuestros objetivos de la investigación, estos datos están todo detallado en la Tabla N°2

Tabla N°2. Frecuencia de LA en pacientes pediátricos con trisomía 21

Subtipos de LMA	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Leucemia megacarioblástica aguda	6	6	**12**
Leucemia mieloide aguda, mínima diferenciación	3	-	**3**
Leucemia mieloide aguda, SAI	2	1	**3**
Leucemia mielomonocítica aguda, SAI	1	1	**2**
Leucemia monocítica aguda	-	1	**1**
Total	**12**	**9**	**21**

Fuente: Propia

3.3. PARÁMETROS HEMATOLOGICOS

A partir de este bloque los resultados serán exclusivamente para el grupo correspondiente de Leucemia mieloide megacarioblástica, se evaluaron un total de 12 historias clínicas, de las cuales solo 11 contaron con los datos de hemograma completos al momento del diagnóstico. En el análisis de la hemoglobina se observaron un valor promedio de 10.1 g/dL (DS = 2.4), con una oscilación entre 6.7 como mínimo y un 14.2 g/dL como máximo y en la prueba de Shapiro-Wilk no mostró una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.92 ya que se encuentra en la región de aceptación del 95% [0.85 - 1], el hematocrito tuvo un promedio de 29.2% (DS = 6.5) y en la prueba de Shapiro-Wilk no mostró una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.91. Respecto a la serie blanca, el promedio de los leucocitos es 15.7 x 10^3 cel/mm^3, sin embargo, este parámetro demostró una dispersión marcada reflejada en una desviación estándar de ± 15.9 y la prueba de Shapiro-Wilk mostró una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.78. Una variabilidad aun mayor se demostró en el parámetro de recuento plaquetario, con un promedio que fue de 114.1 x 10^3 cel/mm^3 y su dispersión y heterogeneidad se reflejó en su desviación estándar de 170.9, registrándose valores clínicos críticos extremos y en la prueba de Shapiro-Wilk mostró una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.65. Estas variables se describen de forma detallada en la Tabla N°3.

Tabla N°3. Parámetros hematológicos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21

Parámetros Hematológicos	*p*	W	$\bar{x}$	Me	DS	(Min - Max)
Hemoglobina (g/dL)	0.301	0.92	10.07	9.20	2.44	(6.7 - 14.2)
Hematocrito (%)	0.255	0.91	29.18	27.60	6.53	(20.9 - 40)
Leucocitos (103cel/mm3)	0.009	0.78	15.69	8.60	15.93	(1.9 - 55.1)
Plaquetas (103cel/mm3)	< 0.001	0.65	114.09	40.00	170.88	(3 - 585)

Fuente: Propia

En las tablas N° 4 y 5, se categorizó el nivel de anemia según los valores de hemoglobina y hematocrito teniendo como principal referencia a la hemoglobina, mientras que el hematocrito solo fue complementario para fines del estudio, agrupados por grupo etario. Se halló anemia moderada predominante, afectando a 5 pacientes pediátricos diagnosticados con LMKA7. Los casos de anemia leve y grave fueron escasos, con 1 historia clínica por cada clasificación, con edades de menores de 2 meses y en rango 24 a 60 meses, respectivamente.

Tabla N°4. Nivel de anemia según hemoglobina por grupo etario, en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21

Concentración de hemoglobina (g/dL) según edad (meses)	**n**
Menores de 2	
Normal (>13.5)	-
Leve (10.0 - 13.4)	1
Moderada (7.0 - 9.9)	1
Grave (< 7.0)	-
2 - 5	
Normal (>9.5)	1
Leve (8.0 - 9.4)	-
Moderada (7.0 - 7.9)	-
Grave (< 7.0)	-
6 - 23	
Normal (>11.0)	2
Leve (10.5 - 10.9)	-
Moderada (7.0 - 10.4)	2
Grave (< 7.0)	-
24 - 60	
Normal (>12.0)	1
Leve (11.0 - 11.9)	-
Moderada (7.0 - 10.9)	2
Grave (< 7.0)	1
Total	11

Fuente: Propia

Tabla N°5. Nivel de anemia según nivel de hematocrito por grupo etario, en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía

Hematocrito (%) y edad (meses)	n
Menores de 2	
Normal (≥45)	-
Anémico (<45)	2
2 – 5	
Normal (30 - 42)	-
Anémico (<30)	1
6 – 23	
Normal (33 - 38)	2
Anémico (<33)	2
24 – 60	
Normal (34 - 40)	1
Anémico (<34)	3
Total	11

Fuente: Propia

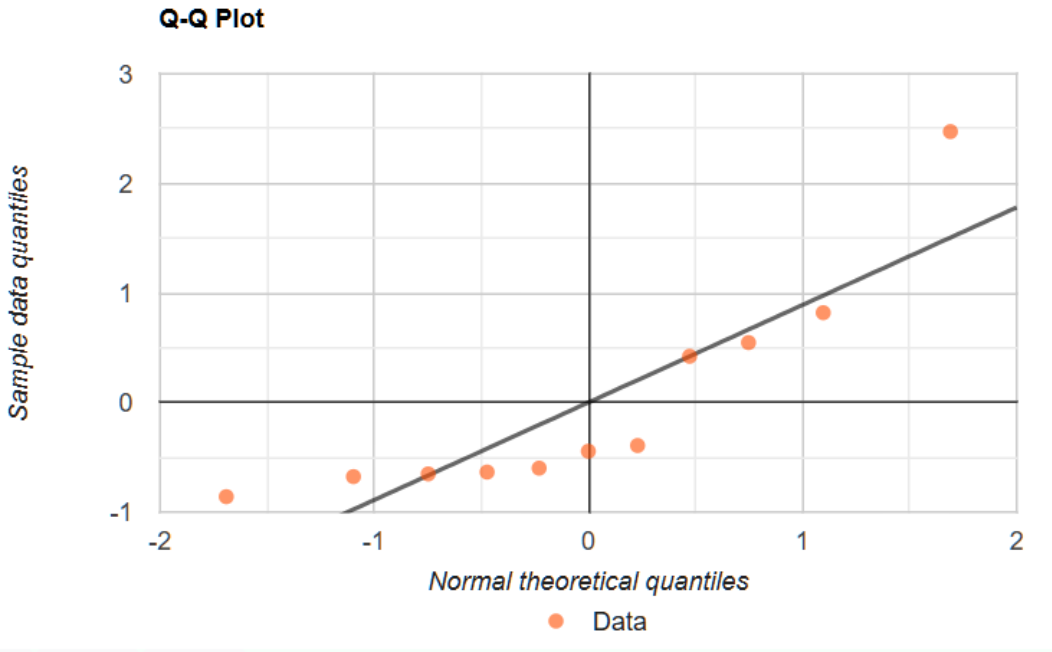
Respecto al recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, los recuentos mostraron dispersión, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk mostrando una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.78 y todo está representada en la Gráfica N°1 con el método de Q-Q Plot; en 3 casos se halló recuentos leucocitarios considerados dentro de los intervalos de referencia. La información se detalla en la Tabla N°6.

Tabla N°6. Leucocitos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21

Recuento de Leucocitos (10^3 cel/mm^3)	n
Leucocitos normales (6 - 18)	3
Leucocitosis	
Leve (18 - 20)	-
Moderada (20 - 30)	3
Grave (>30)	1
Leucopenia	
Leve (3 - 6)	3
Moderada (2 - 3)	-
Grave (<2)	1
Total	11

Fuente: Propia

Gráfico N°1: Cuantiles de los leucocitos en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21



Fuente: Propia

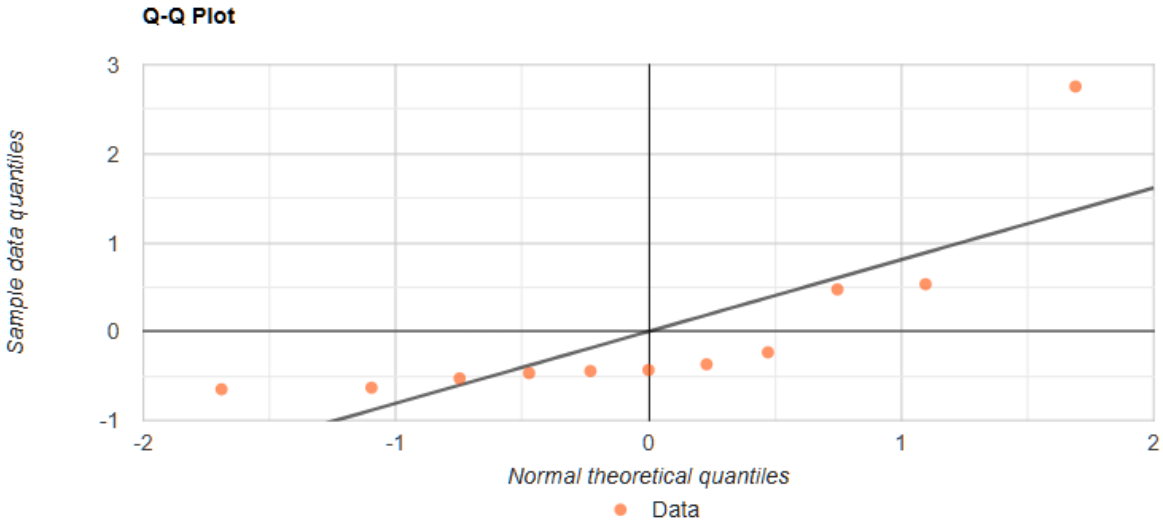
Los valores hallados en los recuentos de plaquetas presentaron la mayoría (8 casos) con trombocitopenia, destacando 6 casos por debajo de 50 x 10^3 cel/mm^3, mientras solo 2 niños registraron recuentos normales. Se identificó un caso excepcional de trombocitosis, este parámetro presentó una gran dispersión aun mayor que el de los leucocitos dando en la prueba de Shapiro-Wilk una desviación significativa de la normalidad, W (11) = 0.65. en la cual es mostrada en el Gráfico N°2. En la Tabla N°7 se presenta la información respectiva.

Tabla N°7: Plaquetas en casos de LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21

Recuento de plaquetas (10^3 cel/mm^3)	**n**
Normal (150 - 450)	2
Trombocitosis (>450)	1
Trombocitopenia	
Leve (100 - 150)	-
Moderada (50 - 100)	2
Grave (<50)	6
Total	11

Fuente propia

Gráfico N°2: Cuantiles de las plaquetas en LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21



Fuente propia

Al examinar el porcentaje de blastos tanto en sangre periférica, 6 casos (54.5%) presentaron un porcentaje de blastos mayor a 20%, de manera semejante, se observó en los aspirados de médula ósea, siendo 4 de 7 historias clínicas (57.1%). Los recuentos de blastos menores al 5% se detectaron 3 casos en sangre periférica y 1 caso en médula. La distribución comparativa se expone en la Tabla N°8.

Tabla N°8 Recuento de blastos en sangre periférica y médula ósea de LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21, INEN, 2010 - 2020

Blastos	SP (n=11)	MO (n=7)
< 5	3	1
5 - 19	2	2
≥ 20	6	4
Total	11	7

Fuente: Propia

3.4. CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS

En lo que respecta a las características morfológicas, se registró la información a partir de 7 historias clínicas disponibles; identificándose un patrón fenotípico altamente homogéneo y distintivo del linaje megacariocítico. Las células se caracterizaron de forma unánime por presentar un tamaño grande, cromatina de aspecto laxo, una tonalidad basófila en el citoplasma y la presencia conspicua de prolongaciones citoplasmáticas o *blebs*. Con respecto a la estructura nuclear, se observó una regularidad de forma redonda en 6 de las historias clínicas frente a solo 1 con contorno irregular; asimismo, 6 historias clínicas evidenciaron la presencia de dos o más nucléolos en blastos. Al evaluar la relación núcleo-citoplasma, los datos mostraron una distribución más equilibrada, con una ligera inclinación hacia una relación baja en 4 de las historias clínicas en comparación con 3 historias clínicas que mostró una relación alta. Finalmente, los gránulos citoplasmáticos resultaron estar ausentes en 4 historias clínicas, documentándose gránulos primarios en 2 historias clínicas y secundarios en historia clínicas restante. Estos rasgos estructurales detallados se consolidan en la Tabla N°9.

Tabla N°9. Características morfológicas de blastos en pacientes pediátricos con trisomía 21 diagnosticados con LMKA7, INEN, 2010 - 2020

Características	n	%
Tamaño		
grandes	7	100
medianos	-	-
Relación N-C		
alta	3	43
baja	4	57
Forma nuclear		
redonda regular	6	86
irregular	1	14
Cromatina		
laxa	7	100
Nucleolos		
ausente	1	14
de 2 a más	6	86
Color del citoplasma		
basófilo	7	100
Gránulos del citoplasma		
ausente	4	57
primarios	2	29
secundarios	1	14
Blebs		
ausente	-	-
presente	7	100

Total	**7**	**100**

Fuente: Propia

3.5. PERFIL INMUNOFENOTIPICO

En 10 casos se hallaron los reportes del perfil inmunofenotípico analizado mediante citometría de flujo, datos clave para la caracterización de la LMKA7. Dentro del panel ALOT, se verificó la naturaleza mieloide de las leucemias al registrarse una negatividad absoluta (100%) para los marcadores de linaje T y B (CyCD3, CyCD79a, CD19 y SmCD3). En contraste, se observó una elevada expresión del marcador de inmadurez CD34 en el 90% de los casos (9 de 10) y del pan-leucocitario CD45 en el 89% (8 de 9 de las historias clínicas) , mientras que el CD7 mostró una positividad intermedia del 44%. Al extender el estudio al Panel Complementario, se evidenció una fuerte reactividad linaje-específica megacariocítica, destacando niveles sobresalientes de positividad en los marcadores de diferenciación plaquetaria y megacarioblástica, incluyendo el CD61 (89%), CD42b (88%), CD41 (83%), CD42a (80%) y el receptor de transferrina CD71 (75%). En una escala menor pero significativa, se reportó expresión de CD13 (70%), HLADR (67%), CD9 (60%) y CD11b (50%). Por el contrario, marcadores como CD25 y CD203c mantuvieron una negatividad del 100%, y el CD123 se limitó a una expresión del 25%. La síntesis exhaustiva de este mapeo antigénico se encuentra estructurada en la Tabla N°10

Tabla N°10. Características inmunofenotípicas en pacientes pediátricos con trisomía 21 diagnosticados con LMKA7, INEN, 2010 - 2020

	MARCADORES	NEGATIVO	POSITIVO
Panel ALOT	**CyCD3**	8/8 (100%)	-
	CD45	1/9 (11%)	8/9 (89%)
	CyMPO	7/7 (100%)	-
	CyCD79a	6/6 (100%)	-
	CD34	1/10 (10%)	9/10 (90%)
	CD19	8/8 (100%)	-
	CD7	5/9 (56%)	4/9 (44%)
	SmCD3	8/8 (100)	-
Panel AML/MDS Tubo 7	**HLADR**	3/9 (33%)	6/9 (67%)
	CD45	1/9 (11%)	8/9 (89%)
	CD41	1/6 (17%)	5/6 (83%)
	CD25	2/2 (100%)	-
	CD34	1/10 (10%)	9/10 (90%)
	CD117	-	10/10 (100%)
	CD42b	1/8 (12%)	7/8 (88%)
	CD9	2/5 (40%)	3/5 (60%)

Panel complementario	**CD11b**	4/8 (50%)	4/8 (50%)
	CD13	3/10 (30%)	7/10 (70%)
	CD42a	1/5 (20%)	4/5 (80%)
	CD61	1/9 (11%)	8/9 (89%)
	CD71	2/8 (25%)	6/8 (75%)
	CD123	3/4 (75%)	1/4 (25%)
	CD203c	3/3 (100%)	-

Fuente: Propia

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal describir las características hematológicas de la LMKA7 en pacientes pediátricos con trisomía 21 diagnosticadas en el INEN durante el periodo 2010-2020; los hallazgos a nivel epidemiológico, se evidenció un predominio del sexo femenino, el cual representó el 57% de los casos evaluados, asimismo, la mayoría de los diagnósticos se ubicó en el rango etario de 12 a 36 meses, agrupando de manera combinada el 76% de los casos. Al evaluar las frecuencias y subtipos de las leucemias agudas, se determinó una gran proporción de la LMKA7, la cual constituyó el 57% del total de casos observados. Este hallazgo concuerda íntegramente con los estudios de A van den Akker et al. (2023),que hicieron un estudio retrospectivo de 40 casos, los cuales señalan que los niños con síndrome de Down menores de 5 años tienen un riesgo excepcionalmente elevado de padecer leucemia mieloide aguda asociado al síndrome de Down, en particular el subtipo LMKA7 a partir de la evaluación del síndrome mieloproliferativo transitorio. Behluli, Emir y col. (2022) junto al estudio de Michels, Naomi y col. (2021) analizaron que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) tienen una prevalencia de 40% en pacientes pediátricos, indicando de un gran mayor riesgo en menores de 3 años cuando nacen con Síndrome de Down, a diferencia de dichos estudios, en la presente investigación no se identificaron casos de LLA dentro de las historias clínicas incluidas. Esta diferencia podría relacionarse con el reducido número de casos, las características de la población atendida y el carácter unicéntrico del estudio; por ello, se requieren investigaciones multicéntricas que permitan describir con mayor precisión la distribución de los subtipos de leucemia aguda en pacientes pediátricos con trisomía 21(12–14).

En cuanto a los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico de la LMKA7, los datos revelan un compromiso clínico significativo y crítico de las líneas hematopoyéticas. Se demostró una alta frecuencia de afectación en la serie roja, donde la mayoría de las historias clínicas fueron clasificadas como anemia según los niveles de hemoglobina, con un predominio moderado al evaluar el hematocito. De igual forma, la línea plaquetaria mostró hallazgos críticos de insuficiencia medular: 8 historias clínicas presentaron algún grado de trombocitopenia y, de estos, la gran mayoría (6 casos) cursó con una trombocitopenia de nivel grave con recuentos inferiores a 50 x 10^3 cel/mm^3. Por su parte, la serie blanca mostró un comportamiento netamente polarizado y heterogéneo, dividiéndose casi equitativamente entre las alteraciones de leucocitosis y leucopenia de distintos grados de severidad. Estos drásticos descensos en las líneas celulares normales se correlacionan directamente con la invasión medular por células neoplásicas, evidenciada por recuentos de blastos superiores al 20% tanto en sangre periférica como en médula ósea en más de la mitad

de las historias clínicas. De manera similar, A van den Akker et al. (2023) destacó en su estudio que la presencia de citopenias en el hemograma marcadas, especialmente la trombocitopenia severa y la anemia, representan rasgos diagnósticos distintivos que diferencian la leucemia mieloide aguda establecida respecto a cuadros no malignos o transitorios. Por su parte, las características de las leucemias mieloides descritas por Hasle et al. (2022) en su estudio experimental, corrobora que el deterioro progresivo y el empeoramiento de las citopenias deben constituir principalmente de sospecha para el abordaje exhaustivo en este grupo de pacientes (14,15).

El análisis de las características morfológicas de los blastos permitió identificar un patrón fenotípico altamente homogéneo y distintivo del linaje megacariocítico inmaduro. La totalidad de los casos evaluados presentó unánimemente células de tamaño grande, con cromatina de aspecto laxo, citoplasma basófilo y la presencia de prolongaciones citoplasmáticas o "blebs". Estos rasgos estructurales clásicos guardan una estrecha coherencia con la evolución de las mielopoyesis anómalas descrita por Hasaart et al. (2021) en su estudio mencionado anteriormente (11). Mediante la citometría de flujo se confirmó la naturaleza mieloide de la neoplasia al registrarse una negatividad absoluta (100%) para marcadores de linaje T y B, y una fuerte reactividad linaje-específica megacariocítica. Destacó la positividad sobresaliente para marcadores como CD61 (89%), CD42b (88%) y CD41 (83%), este perfil inmunofenotípico reportado coincide plenamente con las revisiones clínicas de Manson et al. (2024) que realizó a varias literaturas disponibles, mencionando que la caracterización inmunofenotípica precisa en leucemias asociadas al síndrome de Down resulta indispensable para guiar el diagnóstico de precisión, estratificar adecuadamente el riesgo y reducir la toxicidad en los tratamientos modernos (16). Resulta de interés científico el hallazgo de una elevada expresión del marcador de inmadurez CD34, positivo en el 90% de las historias clínicas. Este dato representa un hallazgo llamativo para la casuística local, ya que contrasta parcialmente con las descripciones de la literatura internacional expuestas en los antecedentes, donde se reporta que hasta el 50% de los casos de LMA asociada a síndrome de Down suelen ser negativos para CD34. Esta diferencia podría estar relacionada con el reducido número de casos con información inmunofenotípica disponible (n=10), las características particulares de la población estudiada y la variabilidad de los paneles de citometría de flujo empleados durante el periodo de estudio. Por ello, la elevada expresión de CD34 observada debe interpretarse con cautela y requiere confirmación mediante estudios con mayor número de casos.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran su diseño retrospectivo y unicéntrico, así como el reducido número de casos de LMKA7 identificados durante el periodo evaluado. Asimismo, se evidenció disponibilidad incompleta de información para algunas variables morfológicas e inmunofenotípicas y variación en los paneles de citometría de flujo empleados durante 2010-2020. Estas condiciones limitaron la comparación uniforme entre todos los casos y restringen la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Por ello, los resultados deben interpretarse como una descripción de la casuística estudiada en el INEN.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.CONCLUSIONES.

- Las características epidemiológicas de las leucemias agudas en pacientes pediátricos con trisomía 21 atendidos en el INEN (2010-2020) muestran un predominio del sexo femenino con 57% (12/21), y en el rango etario de 12 a 36 meses obteniendo un 76% (16/21).
- Se concluye que la frecuencia de la LMKA7, es alta para este grupo de niños con trisomía 21, siendo 12 casos de 21 historias clínicas.
- Los parámetros hematológicos al momento del diagnóstico se evidenciando anemia y trombocitopenia al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia de trombocitopenia grave entre los casos evaluados.
- En la morfología, las 7 historias clínicas disponibles demostraron que los blastos se distinguen por su gran tamaño, citoplasma basófilo y la presencia constante de "blebs".
- A nivel inmunofenotípico, se concluye una alta positividad para CD61, CD42b y CD41 marcadores megacariocíticos, acompañada de los marcadores de inmadurez CD34 y CD117 hallazgo que debe interpretarse considerando el reducido número de casos con información inmunofenotípica disponible.

5.2.RECOMENDACIONES.

- Considerando sus amplias limitaciones se recomienda que se realice diseños prospectivos, para ampliar la muestra pequeña se debería optar por más centro de estudios, para poder así trabajar con casos sin datos faltantes y evitar la variación de paneles durante los años y seguir con el protocolo establecido actualmente por el Euroflow que consta de paneles ALOT (Tubo Orientado a la Leucemia Aguda) y expandir con los paneles para AML/MDS que para nuestra muestra seria el tubo 7 (AML-7), y así evitar varios sesgos por la variabilidad de los datos

- Se sugiere implementar programas de vigilancia y monitoreo hematológico continuo (mediante hemogramas completos y frotis de sangre periférica) en pacientes pediátricos con síndrome de Down, prestando especial atención durante sus primeros tres años de vida. La identificación temprana de citopenias severas (especialmente trombocitopenia) facilitará un diagnóstico oncológico más oportuno.

- Se recomienda a los laboratorios clínicos y servicios de hematopatología asegurar la disponibilidad sistemática de paneles de citometría de flujo que incorporen marcadores clave para la línea megacariocítica (CD61, CD42b, CD41). Esto contribuirá a una tipificación más precisa ante la alta probabilidad de enfrentarse a una leucemia megacarioblástica en pacientes pediátricos con trisomía 21.
- Considerando el inusual y elevado nivel de positividad del marcador CD34 (90%) reportado en esta investigación frente a la literatura internacional, se recomienda promover futuros estudios prospectivos y multicéntricos en el país. Esto permitirá validar si dicha característica inmunofenotípica representa un comportamiento epidemiológico particular de la región y evaluar su posible utilidad como indicador pronóstico en la respuesta terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro Vela Ghandira, Rivera Carbajal Jhonatan. Informe Temático N° 2 " Síndrome de Down en el Perú ". Observatorio Nacional De La Discapacidad [Internet]. 2016;8:1–8. Disponible en: https://www.conadisperu.gob.pe/observatorio/images/43yndrome43/pdf/Down_Observatorio_Marzo22_2016_final.pdf
2. Al-biltagi M. Down syndrome from Epidemiologic Point of View. EC Paediatrics. 2015;1:82–91.
3. Esbensen AJ, Hooper SR, Fidler D, Hartley SL, Edgin J, D'Ardhuy XL, et al. Outcome measures for clinical trials in down syndrome. Am J Intellect Dev Disabil. 2017;122(3):247–81. Doi:10.1352/1944-7558-122.3.247 PubMed PMID: 28452584.
4. Martini J, Bidondo MP, Duarte S, Liascovich R, Barbero P, Groisman B, et al. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. Salud Colect. 2019;15:21–2. Doi:10.18294/sc.2019.1863 PubMed PMID: 31365691.
5. Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB. Cassidy and Allanson's management of genetic syndromes: Fourth edition. John Wiley & Sons I, editor. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes: Fourth Edition. 4 ed. Wiley; 2020. 1–1068 p. doi:10.1002/9781119432692
6. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological Abnormalities During the First Week of Life Among Neonates With Down Syndrome: Data From a Multihospital Healthcare System. Am J Med Genet A. 2007;143:42–50. Doi:10.1002/ajmg.a.31442
7. Grinberg G, Sokoloff G, Hay B, Lowas S. Hematologic Variations in Children with Down Syndrome. J Pediatr Hematol Oncol. 2025. Doi:10.1097/MPH.0000000000003092 PubMed PMID: 40906911.
8. Bhatnagar N, Roberts I. Hematological Conditions in Infants With Trisomy 21. Neoreviews. El 1 de enero de 2026;27(1):e25–38. Doi:10.1542/neo.27-1-086 PubMed PMID: 41475411.
9. Verma A, Lupo PJ, Shah NN, Hitzler J, Rabin KR. Management of Down Syndrome-Associated Leukemias: A Review. JAMA Oncol. El 21 de septiembre de 2023;9(9):1283–90. Doi:10.1001/jamaoncol.2023.2163 PubMed PMID: 37440251.
10. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. Nat Genet. 2002;32(1):148–52. Doi:10.1038/ng955 PubMed PMID: 12172547.
11. Hasaart KAL, Bertrums EJM, Manders F, Goemans BF, van Boxtel R. Increased risk of leukaemia in children with Down syndrome: a somatic evolutionary view. Expert Rev Mol Med. 2021;23:e5. Doi:10.1017/ERM.2021.6 PubMed PMID: 33902785.

12. Behluli E, Nuhii N, Liehr T, Temaj G. Suspicions regarding the genetic inheritance of acute lymphoblastic leukemia in patients with down syndrome. J Mother Child. El 1 de marzo de 2022;26(1):104. Doi:10.34763/JMOTHERANDCHILD.20222601.D-22-00002 PubMed PMID: 35853737.

13. Michels N, Boer JM, Enshaei A, Sutton R, Heyman M, Ebert S, et al. Minimal residual disease, long-term outcome, and IKZF1 deletions in children and adolescents with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia: a matched cohort study. Lancet Haematol. El 1 de octubre de 2021;8(10):e700. Doi:10.1016/S2352-3026(21)00272-6 PubMed PMID: 34560013.

14. van den Akker TA, Liu YC, Liu H, Chapman J, Levine JM, Weinberg OK, et al. Myeloid Proliferations Associated with Down Syndrome: Clinicopathologic Characteristics of Forty Cases from Five Large Academic Institutions. Pathobiology. El 1 de febrero de 2023;91(1):89. Doi:10.1159/000530431 PubMed PMID: 36996802.

15. Hasle H, Kline RM, Kjeldsen E, Nik-Abdul-Rashid NF, Bhojwani D, Verboon JM, et al. Germline GATA1s-generating mutations predispose to leukemia with acquired trisomy 21 and Down syndrome-like phenotype. Blood. El 26 de mayo de 2022;139(21):3159. Doi:10.1182/BLOOD.2021011463 PubMed PMID: 34758059.

16. Mason NR, Cahill H, Diamond Y, McCleary K, Kotecha RS, Marshall GM, et al. Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges. Ther Adv Hematol. El 1 de enero de 2024;15. Doi:10.1177/20406207241257901

17. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. Curso de Actualización Pediatría 2018 [Internet]. El 2 de febrero de 2018 [citado el 7 de abril de 2026];3:507–26. Disponible en: www.aepap.org

18. Maya C. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. 2007;(5):511–50.

19. Beléndez C, Cela E, Galarón P. Punción-aspiración de médula ósea. An Pediatr Contin. 2007;5:52–4.

20. Hernández Nieto L, Raya Sánchez JM, Álvarez Arguelles-Cabrera H. Biopsia de la médula ósea Perspectiva clínico-patológica Biopsia de la médula ósea Comité de Redacción. 2.ª. 2017.

21. Carolina P lara J. Fundamentos de Citometría de flujo : Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. Vol. 18. 2018;18(2):41–52.

22. Vianed D, Suárez M, Lázaro L, Valle O, Gabriela L, Domínguez D, et al. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas Methodology and applications of 44ynd cytometry for immunophenotyping of acute leukemias. Vol. 31. 2015;31(3):242–53.

23. Benasayag SJ, Gallino MI. Bases citogenéticas para la práctica hematológica De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. 2010.

24. María Amor Vigil A, Lavaut Sánchez K, Alina Díaz Alonso C. Técnicas de citogenética y biología molecular para el diagnóstico y seguimiento de la leucemia promielocítica [Internet]. [citado el 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://orcid.org/0000-0001-9182-2664

25. Medina-Sanson A. Introduction: Childhood Leukemia. Mejía-Aranguré JM, editor. Springer, Cham [Internet]. Springer, Cham; 2016 [citado el 7 de abril de 2026]. 1–48 p. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-05798-9_1 doi:10.1007/978-3-319-05798-9_1

26. Swerdlow Steven H., Campo Elias, Harris Nancy Lee, Jaffe Elaine S., Pileri Stafano A., Stein Harald, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition – WHO – OMS – [Internet]. 2008. Disponible en: http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4002#

27. García L, Cabrero M, del Cañizo C. Leucemias agudas. Medicine (Spain). 2016;12(21):1201–12. Doi:10.1016/j.med.2016.10.011

28. Navickas A, Rivas MM, Agriello E, Belli C, Cazap N, Cranco S, et al. Leucemias agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023.

29. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. Revista Médica del Hospital General de México. 2016;79(2):107–13. Doi:10.1016/j.hgmx.2015.06.007

30. Núñez-Enríquez JC, Flores-Lujano J, Bekker-Méndez VC, Duarte-Rodríguez DA, Mejía-Aranguré JM. Etiology and prevention of acute leukemias in children. Etiology of Acute Leukemias in Children. El 18 de marzo de 2016;49–74. Doi:10.1007/978-3-319-05798-9_2

31. Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. Revista Médica del Hospital General de México. Abril de 2016;79(2):107–13. Doi:10.1016/J.HGMX.2015.06.007

32. Weijerman ME, De Winter JP. Clinical practice: The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010;169(12):1445–52. Doi:10.1007/s00431-010-1253-0 PubMed PMID: 20632187.

33. Korlimarla A, Hart SJ, Spiridigliozzi GA, Kishnani PS. Down syndrome. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes: Fourth Edition. El 30 de octubre de 2020;355–88. Doi:10.1002/9781119432692.ch24

34. Sarbay H. Evaluation of hematological findings in children with Down syndrome. Int J Contemp Pediatrics. El 24 de agosto de 2018;5(5):1724. Doi:10.18203/2349-3291.ijcp20183506

35. Crombet Ramos O, Svarch Guerchicoff E. Alteraciones hematológicas en el síndrome de down. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1998;14(2):80–6.

36. Andrés M, Fernández B, Fernández-Delgado R. Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr. 2012;68(6):421–3.

37. Massey G V. Transient leukemia in newborns with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005;44(1):29–32. Doi:10.1002/pbc.20141 PubMed PMID: 15558701.

38. Avellón Laño H, Mata Fernández C, Pescador Chamorro I, Menárquez Palanca J. Anomalías hematológicas asociadas al 46yndrome de Down: Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal y leucemia mieloblástica congénita. Acta Pediatr Esp. 2008;66(9):459–63.

39. Sharma S, Pujani M, Pujani M, Chandra J. Morphological characteristics of leukemic blasts in acute leukemia in a patient of Down syndrome following transient abnormal myelopoiesis. Indian J Pathol Microbiol. 2011;54(3):647–8. Doi:10.4103/0377-4929.85133 PubMed PMID: 21934253.

40. Bhatnagar N, Nizery L, Tunstall O, Vyas P, Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. Curr Hematol Malig Rep. el 1 de octubre de 2016;11(5):333–41. Doi:10.1007/S11899-016-0338-X PubMed PMID: 27510823.

41. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. Blood. 2003;101(11):4301–4. Doi:10.1182/blood-2003-01-0013 PubMed PMID: 12586620.

42. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. Transl Pediatr. 2015;4(2):76–92. Doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.03.03

43. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. Hematology (United States). El 9 de diciembre de 2022;2022(1). Doi:10.1182/hematology.2022000395 PubMed PMID: 36485097.

44. Hitzler JK. Origin of leukemia in children with down syndrome. Etiology of Acute Leukemias in Children. El 18 de marzo de 2016;109–31. Doi:10.1007/978-3-319-05798-9_5/SAVE-RESEARCH

45. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Etiology of leukemia in children with down syndrome. Etiology of Acute Leukemias in Children. El 18 de marzo de 2016;89–108. Doi:10.1007/978-3-319-05798-9_4/SAVE-RESEARCH

46. Moassass F, Wafa A, Liehr T, Al-Ablog A, Al Achkar W. Down syndrome associated childhood myeloid leukemia with yet unreported acquired chromosomal abnormalities and a new potential adverse marker: Dup(1)(q25q44). Mol Cytogenet. El 13 de marzo de 2018;11(1). Doi:10.1186/S13039-018-0370-8

47. Panchal K, Armitage J, Cheung LC, Kotecha RS, Malinge S. Perspectives on the origin and therapeutic opportunities in Down syndrome-associated leukemia. Cancer and Metastasis Reviews. El 1 de diciembre de 2025;44(4). Doi:10.1007/S10555-025-10291-1 PubMed PMID: 40965715.

48. Xavier AC, Taub JW. Acute leukemia in children with down syndrome. Haematologica. 2010;95(7):1043–5. Doi:10.3324/haematol.2010.024968 PubMed PMID: 20595099.

49. A A, M K, A K, L H, M K. Acute Leukemia in Down Syndrome Children, A Morroccan Retrospective Review. Journal of Leukemia. 2017;05(03):3–8. Doi:10.4172/2329-6917.1000239

50. Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A, et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. Blood. El 1 de abril de 2004;103(7):2480–9. Doi:10.1182/BLOOD-2003-10-3383 PubMed PMID: 14656875.

51. Hitzler JK. GATA1 — A Player in Normal and Leukemic Megakaryopoiesis. Pediatr Res. Diciembre de 2002;52(6):831–831. Doi:10.1203/00006450-200212000-00003

52. Mundschau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. Blood. 2003;101(11):4298–300. Doi:10.1182/blood-2002-12-3904 PubMed PMID: 12560215.

53. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Druschel CM, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. Blood. 2007;110(6):2128–31. Doi:10.1182/blood-2007-01-069542 PubMed PMID: 17576817.

54. García-Bernal M, Cilveti R, Villa M, Molina J, Fernández-Delgado R, Badell I. Acute lymphoblastic leukemia in children and Down syndrome: Analysis of SHOP/ALL-'99 and '05 Protocols. SD Revista Medica Internacional sobre el Sindrome de Down. 2010;14(3):36–46. Doi:10.1016/s2171-9748(10)70011-8

55. Goto H, Inukai T, Inoue H, Ogawa C, Fukushima T, Yabe M, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: The collaborative study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and the Kyushu Yamaguchi Children's Cancer Study Group. Int J Hematol. 2011;93(2):192–8. Doi:10.1007/s12185-011-0765-3 PubMed PMID: 21286878.

56. Arispe Alburqueque CM, Yangali Vicente JS, Guerrero Bejarano MA, Lozada de Bonilla OR, Acuña Gamboa LA, Arellano Sacramento C. La investigación científica. Universidad Internacional del Ecuador, editor. La investigación científica, una aproximación para los estudios de posgrado [Internet]. 1 ed. GUAYAQUIL/UIDE/2020; 2020 [citado el 8 de febrero de 2026]. 69–70 p. Disponible en: https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/4310

ANEXOS

ANEXO N°1: Clasificación de las leucemias agudas según WHO.

Table 1.1 WHO classification of acute leukemias

Subtype	Description
Precursor lymphoid neoplasms	
B lymphoblastic leukemia/lymphoma not otherwise specified (NOS)	B lymphoblasts are almost always positive for the B-cell markers CD19, cytoplasmic CD79a and cytoplasmic CD22, CD10, surface CD22, CD24, PAX5, and TdT, whereas CD20 and CD34 are variable; CD13 and CD33 may be expressed
B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities	Includes
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9; 22)(q34; q11.2); *BCR-ABL1*
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13; q22);*TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5; 14)(q31; q32); *IL3-IGH*
	B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1; 19)(q23; q13.3); *E2A-PBX1*(*TCF3-PBX1*)
T lymphoblastic leukemia/lymphoma	T lymphoblasts are usually TdT positive and variably express CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, and CD8; CD10 may be positive
Acute myeloid leukemia	
AML with characteristic genetic abnormalities	Includes
	AML with translocations between chromosomes 8 and 21 [t(8;21)]
	AML with inversions in chromosome 16
	AML with translocations between chromosomes 15 and 17 [t(15;17)]
	In general, these patients have a higher rate of remission and a better prognosis compared with other types of AML
AML with multilineage dysplasia	Includes patients who have had a prior myelodysplastic syndrome (MDS) or myeloproliferative disease that transforms into AML. This occurs most often in elderly patients and often has a worse prognosis
AML and MDS, therapy related	Includes patients who have had prior chemotherapy and/or radiation and subsequently develop AML or MDS. These may have specific chromosomal abnormalities and often carry a worse prognosis
AML NOS	Includes other subtypes of AML that do not fit into the above categories (AML with minimal differentiation, AML without and with maturation, acute myelomonocytic leukemia, acute monoblastic and monocytic leukemia, acute erythroid leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, acute basophilic leukemia, and acute panmyelosis with myelofibrosis)

(continued)

Table 1.1 (continued)

Subtype	Description
Acute leukemia of ambiguous lineage	
Acute undifferentiated leukemia (AUL)	Blasts lack T or myeloid lineage-specific markers MPO and cCD3 and do not express B-cell-specific markers such as cCD22, cCD79a, or strong CD19
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1	The great majority of cases have blasts meeting criteria for B and myeloid lineage, though some cases have T and myeloid blasts. Triphenotypic leukemia has also been reported. All cases have either the t(9;22) translocation or the BCR-ABL1 rearrangement
Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged	Presence of lymphoblast population CD19 positive, CD-10 negative, B-precursor (pro B) immunophenotype, frequently positive for CD15; CD22 and CD79a are often weak. Cases also fulfill criteria for myeloid lineage and a separate population of myeloid, usually monoblastic leukemic cells, is commonly found. All cases have *MLL* gene rearrangements
Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS	Blasts meet criteria for both B-lymphoid and myeloid lineage assignment. Myeloperoxidase (MPO)-positive myeloblasts or monoblasts commonly express myeloid-associated markers including CD13, CD33, or CD117. Expression of more mature B-cell markers, such as CD20, may occur
Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS	Blasts meet criteria for both T-lymphoid and myeloid lineage assignment. MPO-positive myeloblasts or monoblasts commonly express myeloid-associated markers including CD13, CD33, or CD117. In addition to CD3, the T-cell component commonly expresses other T-cell markers including CD7, CD5, and CD2
Mixed phenotype acute leukemia, NOS-rare types	In some cases, leukemic blasts show clear-cut evidence of both B- and T-lineage commitment. There are also few cases with trilineage assignment
Other ambiguous lineage leukemias	Leukemias express combinations of markers that do not allow classification as either AUL or MPAL. Examples may include cases with T-cell associated, but not T-cell--specific markers such as CD7 and CD5 without cytoplasmic CD3 along with myeloid-associated antigens (CD13 or CD33) without MPO

Fuente: Medina SA, Introduction: Childhood Leukemia. Springer International Publishing. 2016; 3:1-48

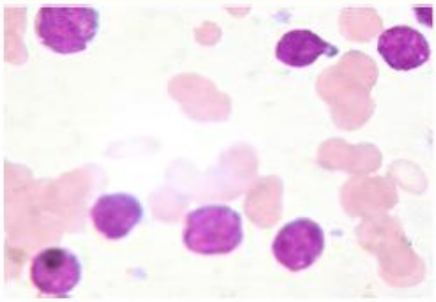
ANEXO N°2: Clasificación OMS. Revisión 2022 de leucemias agudas linfoblástica

OMS 5ta edición 2022	**OMS 4ta edición 2016**
Leucemia/Linfoma linfoblástico B tipo NOS	Sin cambios
Leucemia /Linfoma linfoblástico B con alta hiperdiploidía	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hipodiploidía	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con iAMP21	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *BCR::ABL1*	Leucemia/linfoma linfoblástico B con *t(9:22)(q34;q11.2); BCR-ABL1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características *BCR::ABL1* símil	Leucemia/Linfoma linfoblástico B, *BCR-ABL1 símil*
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B con rearreglo de KMT2A	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(v;11q23.3); KMT2A rearreglado*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *ETV6::RUNX1*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características *ETV6::RUNX1Símil*	No incluido
Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con fusión *TCF3::PBX1*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *IGH::IL3*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B *t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *TCF3::HLF*	No incluido
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas no definidas	Sin cambios
Leucemia/linfoma linfoblástico T, NOS	Leucemia/linfoma linfoblástico T
Leucemia/Linfoma linfoblástico precursor temprano T	Leucemia/Linfoma linfoblástico Early T
Entidad eliminada	Leucemia/Linfoma linfoblástico NK

Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°3: Clasificación de las leucemias linfoblástica según la FAB

FAB classification of lymphoblastic leukaemia



L1 Lymphoblastic leukaemia with homogeneous structure

Frequency:

Between 25% and 30% of cases in adults, and 85% of cases in children.

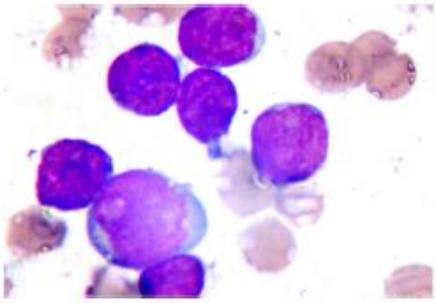
Morphology:

Blasts are homogeneous, nucleus is regular, chromatin is homogeneous, small or no nucleoli, scanty cytoplasm, and mild to moderate basophilia.

Immunophenotype

B:	T:
• CD19	•CD3
•CD22	•CD7
•CD79a	•CD5
•CD10	•CD2
•CD20	•CD4

•Cytoplasmic or superficial immunoglobulin



L2 Lymphoblastic leukaemia with varied structure

Frequency:

Accounts for 70% of cases in adults, and 14% in children.

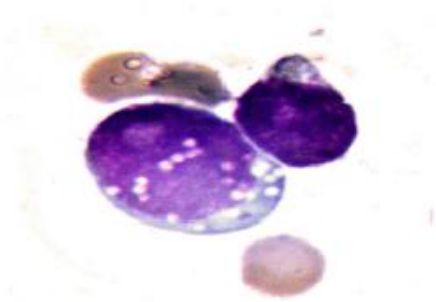
Morphology:

Nucleus is irregular, heterogeneous chromatin structure, large nucleoli.

Immunophenotype

B:	T:
•CD19	•CD3
•CD22	•CD7
•CD79a	•CD5
•CD10	•CD2
•CD20	•CD4

•Cytoplasmic or superficial immunoglobulin



L3 Burkitt's leukaemia

Frequency:

Rare subtype, accounting for less than 1% to 2% of cases.

Morphology:

Large blasts, prominent nucleoli, stippled homogeneous chromatin structure, abundant cytoplasm, abundant cytoplasmic vacuolation (bubble type) covering the nucleus.

Immunophenotype

B:	T:
•CD19	•CD3
•CD22	•CD7
•CD79a	•CD5
•CD10	•CD2
•CD20	•CD4

•Cytoplasmic or superficial immunoglobulin

Fuente: Ladines CW, Barragán IG, Luna PM, Santoyo SA, Collazo JJ, Mendoza GE, et al. Morphology of leukaemias. Rev Med Hosp Gen Méx.2015;79(2):109.

ANEXO N°4: Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor BCD19(+) CD22(+) CD79a(+)HLA-DR(+)	ProB	CD10(-), CD34(++), CD20(-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	NG2,(7.1),CD15 CD65, índice ADN	t(v;11q23.3)/ rearreglos deKM-T2A(MLL)
	Común	CD10(+++), CD34(++), CD20(-/+) Cadena μ (-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD11b, CD9, CD13, CD33, CD52, CD24, CD21, índice ADN	t(9;22)(q34.1; q11.2)/ BCR::ABL1; t(12;21)(p13.2; q22.1)/ ETV6::RUNX1; Hiperdiploide Hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+), cadena μ + TdT++ CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD38, CD81, CD11b, CD9, CD13, CD332 CD24, CD21, índice ADN	t(1;19)(q23; p13.3)/ TCF3::PBX1/ TCF3::HLF
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(++) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o λ (+),CD38(++), CD81(++)		CD43, CD95, IGM,	Rearreglos de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°5: Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

LíneaT	Estadío	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-), CD5(-), CD8(-), CD4(-),TDT(++), CD34(+/-)	CD44, CD127, CD10,C-D45RA, CD38, CD13, CD33,CD56,CD117, índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil, CD8(-), CD1a(-), CD2(-), TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/oC-D8(+),CD1a(-),mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (TIII)	CD1a (+), CD34(-), CD4(+), CD8(+), CD3m (+)	
Madura T (TIV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m (+), CD1a (-), TCRαβ (+) oTCRγδ (+)	

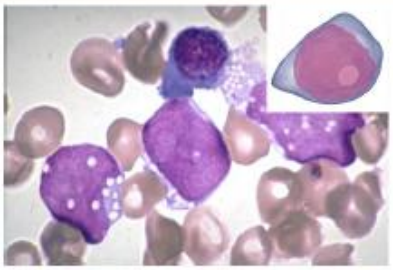
Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°6: Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas OMS 2022

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Mastocitosis
3. Neoplasias mielodisplásicas
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
5. Leucemia mieloide aguda **5.1 LMA con alteraciones genéticas definidas** • Leucemia promielocítica aguda con fusión *PML::RARA* • Leucemia mieloide aguda con fusión *RUNX1::RUNX1T1* • Leucemia mieloide aguda con fusión *CBFB::MYH11* • Leucemia mieloide aguda con fusión *DEK::NUP214* • Leucemia mieloide aguda con fusión *RBM15::MRTFA* • Leucemia mieloide aguda con fusión *BCR::ABL1* # • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *KMT2A* • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *MECOM* • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *NUP98* • Leucemia mieloide aguda con mutación *NPM1* • Leucemia mieloide aguda con mutación *CEBPA* # • LMA relacionada a mielodisplasia Ψ # • LMA con otras alteraciones genéticas definidas *# Únicas alteraciones que requieren ≥ 20% de blastos* **5.2 LMA definida por diferenciación *(requieren ≥20% de blastos)*** • Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación • Leucemia mieloide aguda sin maduración • Leucemia mieloide aguda con maduración • Leucemia basofílica aguda • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monocítica aguda • Leucemia eritroide aguda • Leucemia megacarioblástica aguda **5.3 Sarcoma mieloide**
6. Neoplasias mieloides secundarias: *se consideran "calificadores" en caso de otro hallazgo clasificatorio establecido.* **6.1** Neoplasias mieloides post terapia citotóxica (LMA, SMD o SMD/NMP - pTC) **6.2** Neoplasias mieloides asociadas a predisposición germinal (***LMA**, SMD, NMP o SMD/NMP)* • *Sin desórdenes plaquetarios o disfunción orgánica previa: CEBPA; DDX1; TP53* • *Con desórdenes plaquetarios preexistentes: RUNX1; ANKRD26; ETV6* • *Con potencial disfunción orgánica: GATA2; síndromes de fallo medular; telomeropatías; RASopatías; síndrome de Down; SAMD9; SAMD9L; BLM.*
7. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
8. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo 8.1 Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias: *BCR::ABL1; KMT2A; otras (ZNF384; BCL11B)* 8.2 Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida inmunofenotípicamente: *B/mieloide; T/mieloide; tipos raros; NOS; indiferenciada.*
9. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas 9.1. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides 9.2. Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas 9.3. Neoplasias histiocíticas
10. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloide

Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°7: Clasificación de las leucemias mieloides agudas según la FAB



M0 Acute myeloblastic leukaemia with minimal differentiation

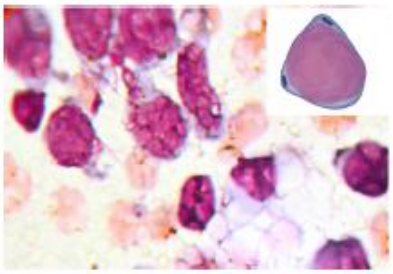
Morphology:

Can resemble LLA-L2 blasts. Medium-sized blasts, rounded nucleus, fine chromatin, basophilic non-granular cytoplasm, prominent nucleoli.

Immunophenotype

- CD13 +
- CD33 +
- CD11b +
- CD11c +
- CD14 +
- CD15 +

Photo courtesy of: Acute myeloid leukemia pathophysiology, 2012



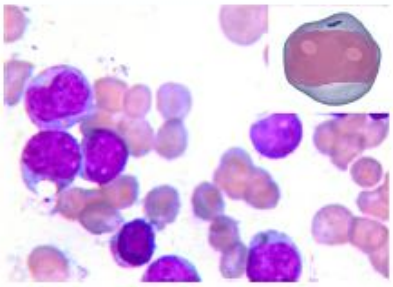
M1 Acute myeloblastic leukaemia without maturation

Morphology:

Medium-sized blasts with high nucleo:cytoplasm (n:c) ratio, rounded nuclei with immature, dispersed chromatin with one or more prominent nucleoli. Blasts can show fine azurophilic granulation or isolated Auer rods in the cytoplasm in 5% to 10% of cases

Immunophenotype

- MPO +
- CD13 +
- CD33 +
- CD117+
- CD34 +/-



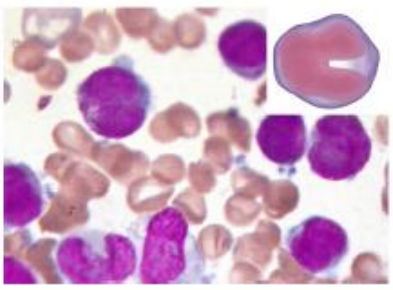
M2 Acute myeloblastic leukaemia with maturation

Morphology:

Small to medium-sized blasts with high nucleo: cytoplasm (n:c) ratio and rounded nuclei sometimes located in a corner of the cytoplasm. The nucleus shows dispersed, immature chromatin with one or more nucleoli. The cytoplasm is basophilic and can contain traces of primary azurophilic granulation or isolated Auer rods.

Immunophenotype

- MPO +
- CD34 +/-
- CD13 +
- CD15 +
- HLA-DR +/-
- Sudan black +
- CD117 +/-



M3 Promyelocytic leukaemia

Morphology:

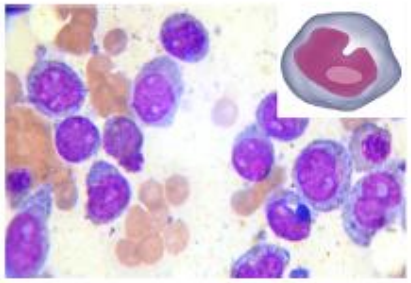
Abundant, intensely azurophilic granulation. The nucleus is usually monocytic in appearance (reniform) and is either irregular or bilobed with a deep cleft. Scarcely basophilic cytoplasm due to the proliferation of azurophilic granulation. Some atypical promyelocytes also contain elongated or splinter-shaped crystalline cytoplasmic inclusions specific to this type of leukaemia.These usually form clumps, but differ from Auer rods in that they show a tubular substructure on electronic microscopy.

Immunophenotype

- CD13 +
- CD33 +
- HLA-DR -
- CD34 -

Continued

Continued



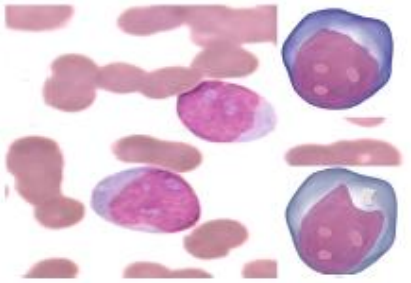
M4 Acute myelomonocytic leukaemia

Morphology:

Large blasts, moderate nucleo:cytoplasm (n:c) ratio and variable basophilia. The nucleus may be rounded, kidney-shaped or irregular. Nucleoli are usually prominent.

Immunophenotype

- CD13 +
- CD15 +
- CD33 +
- CD11b +
- CD11c +
- CD14 +
- CD64 +
- CD4 +

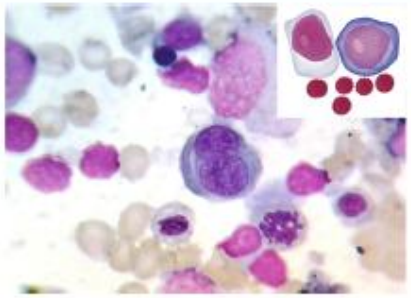


M5 Acute monocytic leukaemia

M5a acute monoblastic leukaemia:
Large blasts with rounded nucleus and dispersed, immature chromatin (1-3 nucleoli) and moderately large and intensely basophilic cytoplasm. The cytoplasm may show some Auer rods and/or prolongations and granulations.
M5b acute monocytic leukaemia
Promonocytes have a rounded or kidney-shaped nucleus with a less basophilic cytoplasm that is more highly granulated than monoblasts and contains some vacuoles. A findings of erythrophagocytosis together with monocytic blasts suggests a t(8;16) translocation.

Immunophenotype

- CD14 +
- CD68 +
- CD4 +
- CD11c +
- HLA-DR +
- CD64 +

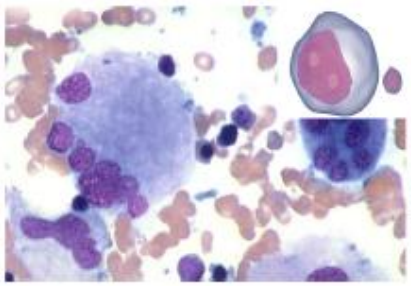


M6 Acute erythroid leukaemia

M6a erythroid leukaemia with proliferation of mixed blasts:
Over 50% erythroid precursors and around 30% myeloblasts. Morphology of erythrocytes in peripheral blood is greatly changed, with schistocytes, "pincered" or mushroom-shaped cells, and spiculated echinocyte and acanthocyte cells.
M6b pure erythroid leukaemia:
Erythroids make up 80% of bone marrow cells, with less than 3% myeloid cells. Erythrocytes in peripheral blood consist of macrocytes, basophilic stippling, Howell-Jolly bodies or Cabot rings.

Immunophenotype

- CD13 +
- CD33 +
- CD15 +
- Glycophorin A +
- Glycophorin C +



M7 Acute megakaryocytic leukaemia

Morphology:

Highly immature, polymorphic blasts. The nucleus is eccentric with dispersed, reticulated chromatin and 1-3 prominent nucleoli. The cytoplasm is non-granular, basophilic, and very similar in appearance to platelets, with pseudopods or granulations. Micromegakaryocytes and fragments of megakarioblasts are seen in peripheral blood (giant platelets, some highly degranulated).

Immunophenotype

- CD41 +
- CD61 +
- CD42 +
- CD13 +
- CD33 +
- CD34 +

Fuente. Ladines CW, Barragán IG, Luna PM, et al. Morphology of leukaemias. Rev Med Hosp Gen Méx.2015;79(2):111

ANEXO N°8: Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	Expresión de marcadores
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD10, CD35, CD64, CD14, CD3OOe, CD11b, CD36, Esterasa no específica (NSE), lisozima, CD11c
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42a, CD42b, (glicoprot. Ib),
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica Plasmocitoide	CD123, CD203, CD22, CD4
Marcadores aberrantes	CD56, CD19, NG2, CD7, CD25, CD9

Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°9: Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	**Cariotipo**	**Molecular**
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/–, HLA-DR+	t(8;21)(q22;q22.1)	*RUNX1::RUNX1T1*
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR–	t(15;17)(q24;q21)	*PML::RARA*
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22)	*CBFB::MYH11*
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre

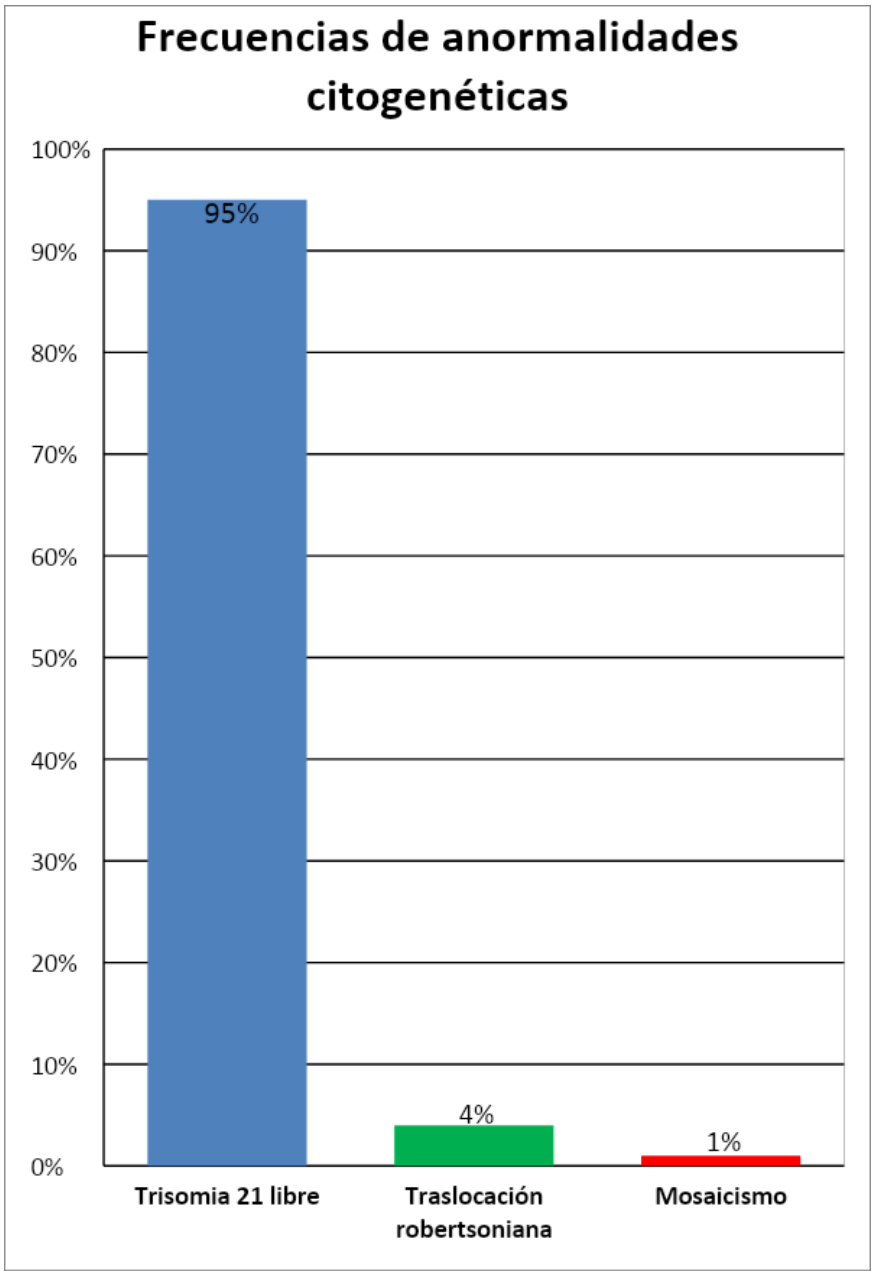
Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p331

ANEXO N°10: Estudios moleculares

ALTERACIÓN	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	UTILIDAD
t(8;21)	RUNX1-RUNX1T1		RUNX1-RUNX1T1	Clasificación/EMR
inv(16) o t(16;16)	CBFB-MYH11		CBFB-MYH11	Clasificación/EMR
t(9;11)	MLLT3-KMT2A		Rearreglos KMT2A	Clasificación/EMR
t(9;22)	BCR-ABL1		BCR-ABL1	Clasificación/EMR
t(6;9)			DEK-NUP214	Clasificación
		NPM1		Clasificación/EMR
		CEBPA		Clasificación
		RUNX1		Clasificación/Pronóstico
		KIT		Pronóstico
		FLT3-ITD		Pronóstico
		ASXL1		Pronóstico
		TP53		Pronóstico

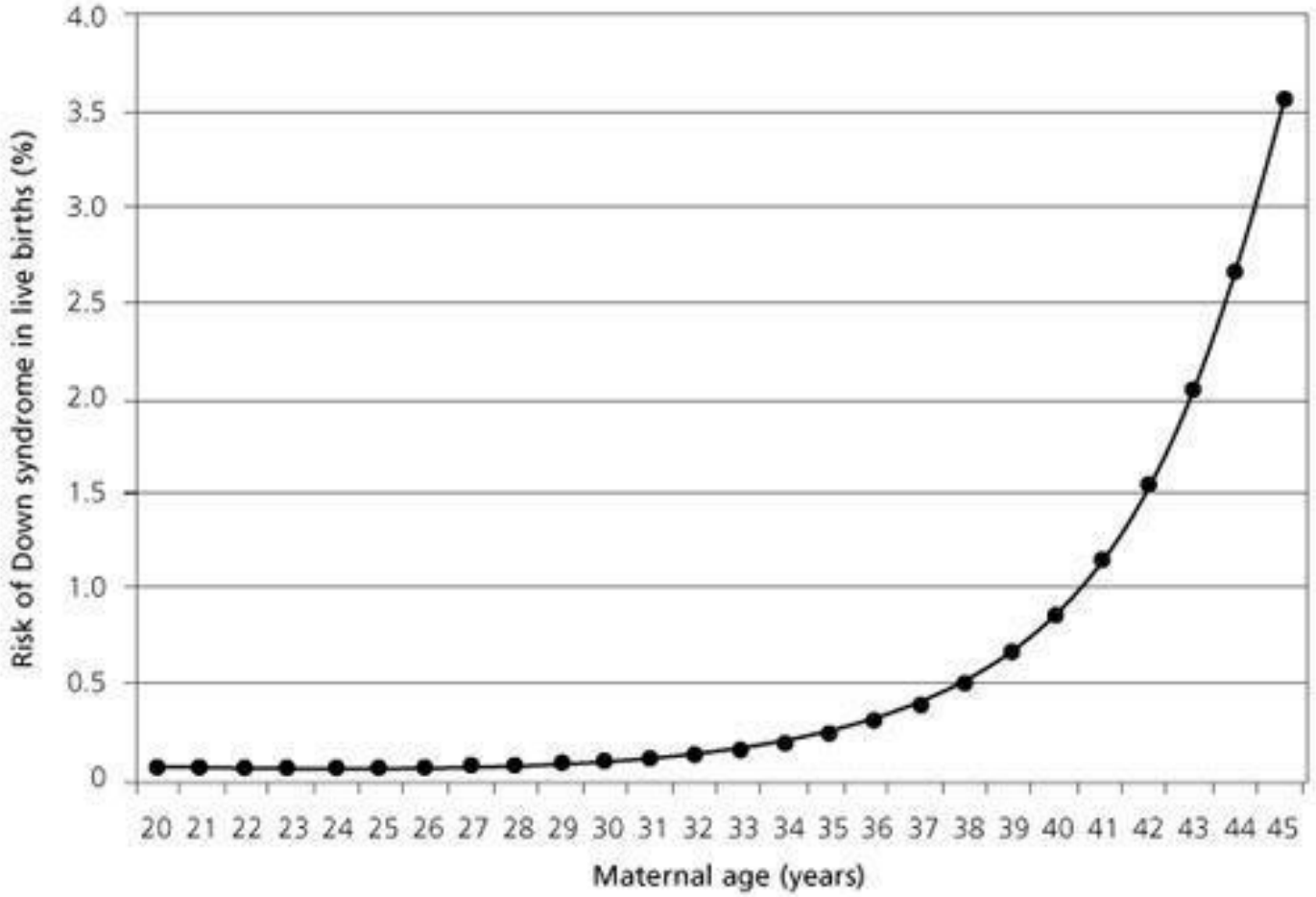
Fuente. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. 2023: p370

ANEXO N°11: Frecuencias de anormalidades citogenéticas en pacientes con síndrome de Down



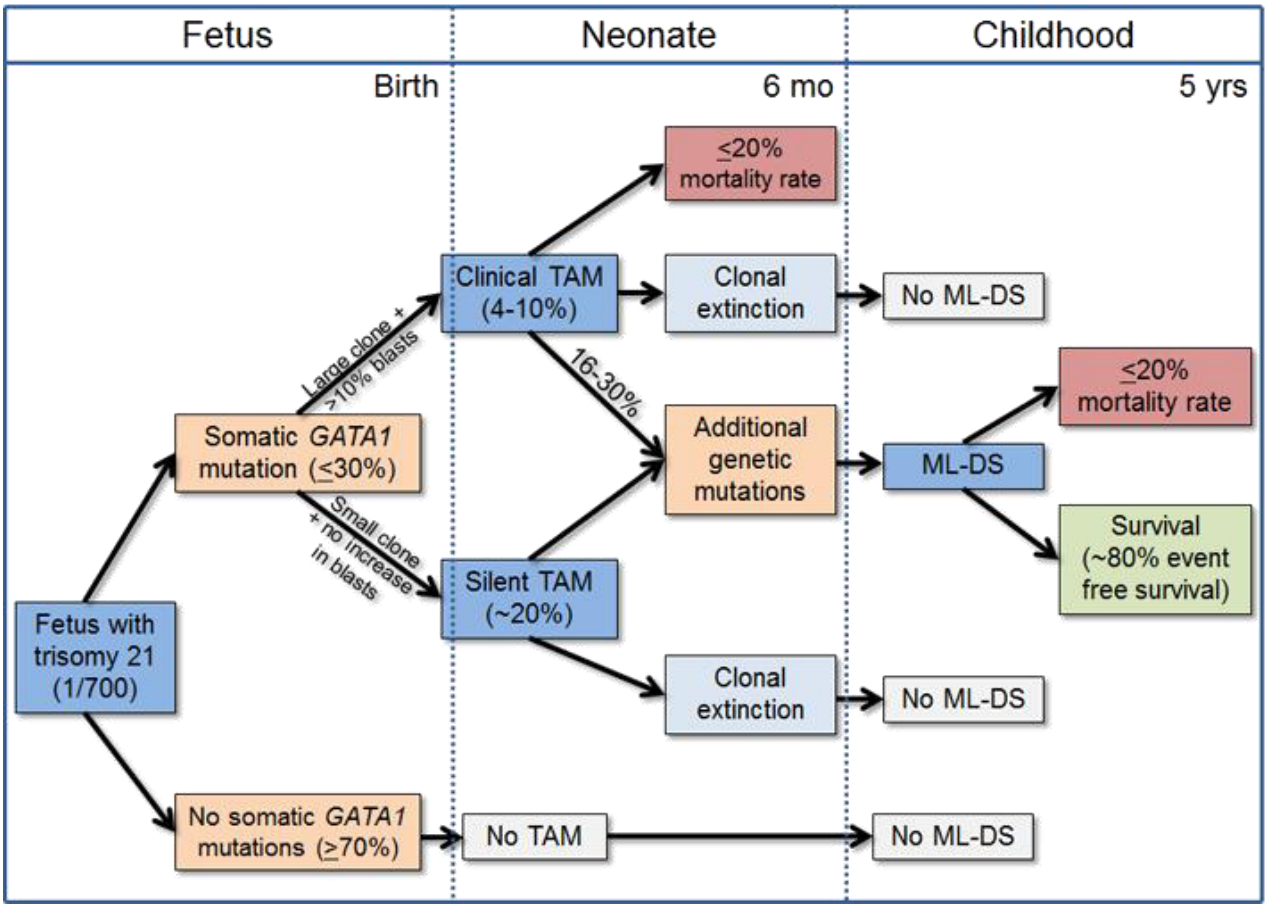
Fuente: Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, Pettay D, Taft L, Hersey J, Gu Y, Shen J, Saker D, May KM, Avramopoulos D, Petersen MB, Hallberg A, Mikkelsen M, Hassold TJ and Sherman SL. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal MI and MII. Nature Genetics. 1996; 14: 402

ANEXO N°12: Riesgo estimado de síndrome de Down según la edad materna. Datos de referencia



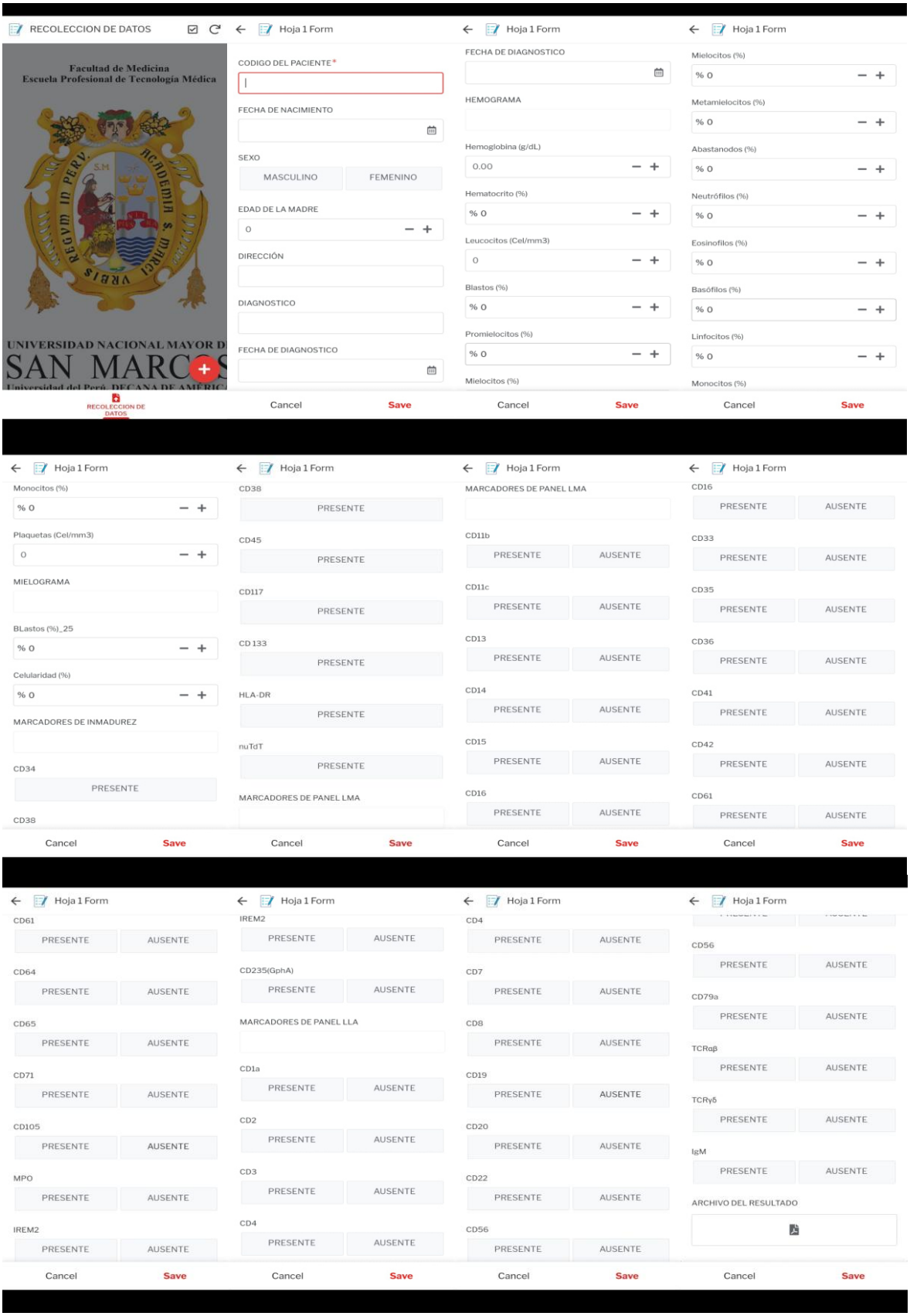
Fuente: Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol.1987;94:390.

ANEXO N°13: Historia natural de Mielopoyesis Anormal Transitoria (TAM) y Leucemia Mieloide del síndrome de Down (ML-DS) con incidencia aproximada de los afectados



Fuente: Figure adapted from Bhatnagar et al., 2016 and Mateos et al., 2015

ANEXO N°14: Instrumento de recolección de datos



ANEXO N°15: Carta de aceptación del comité revisor

PERÚ | Sector Salud | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas | INEN

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA RECUPERACIÓN Y CONSOLIDACIÓN DE LA ECONOMÍA PERUANA"

Lima, 03 de enero 2025

CARTA N° 002-2025-CRPI-DI-DICON/INEN

T.M.
DE LA CRUZ ISUIZA LUIS FERNANDO
Investigador Principal
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, **APRUEBAN** el protocolo Titulado: **"CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN INFANTES CON TRISOMÍA 21, DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2010-2020". INEN 25-02**

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

OFELIA COANQUI GC
MEDICO ONCOLO
CMP 44118 RNE 276

M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
Presidenta del CRPI-INEN

MC SHARON L. CHAVEZ PAREDES
CMP. 42673 RNE. 21636 - 22098
Medico Asist. Dpto. de Oncologia Pediatrica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas

M.C. Sharon Lindsay Chávez Paredes
Miembro Suplente del CRPI-INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - OPE - Comité Revisor de Protocolos del INEN

Cc/Archivo
OCG/lc.

INEN 85 AÑOS

Av. Angamos Este 2520 - Surquillo
Telf.: 201-6500 - 3043
www.inen.sld.pe
Lima - Perú

ANEXO N°16: Carta de aceptación del comité de etica

PERÚ | Sector Salud | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas | INEN

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

Lima, 29 de abril de 2025

INFORME N°187-2025-CIEI/INEN

Sr.
LUIS DE LA CRUZ ISUIZA
Investigador Principal

Presente.-

REFERENCIA: **PROTOCOLO "CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN INFANTES CON TRISOMÍA 21, DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2010-2020". INEN 25-02.**

ASUNTO: **APROBACIÓN DE PROTOCOLO**

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS: **Código RCEI-8**

CENTRO DE INVESTIGACIÓN: DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN RCI-58

FECHA DE SESIÓN: **28/04/2025**

PERIODO DE VIGENCIA: **28/04/2025 - 28/04/2026**

De mi consideración:

Mediante el presente, tengo a bien dirigirme a usted para informarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del INEN, luego de la revisión del Protocolo de la referencia ha recibido la siguiente calificación.

APROBADO

Habiéndose revisado los siguientes documentos:

- Protocolo de investigación, en español.

El número de miembros para que haya quorum para las sesiones del comité de ética es de un mínimo de (05) miembros titulares.

La sesión ha cumplido con este y todos los requisitos aplicables establecidos en el reglamento y manual de operaciones vigentes

Nro. de Miembros del CIEI: (16)

Miembros Titulares: Dr. Méd. Arístides Juvenal Sánchez Lihón, Q.F. Miluska Castillo García, Dr. Méd. Antonio Wachtel Aptowitzer, Mg. Psic. Giovanna Galarza Torres, Mg. Miriam Rosario Manrique Cárdenas, Abog. Fernando Luis Pacheco Neyra, y Blga. Marlene Liliana Núñez Salinas.

Miembros Alternos: M.C. Cristhian Jesús López Quispe, Dra. Janet Ofelia Guevara Canales, Abog. Martha Liz Diaz Miranda, Sra. Gaby Cecilia Huamann de Vivero de Penano, Dra. Carmen Cecilia Muñoz Barabino, Dra. Graciela Ávila Carrión, Q.F. Martha Estacio Huamán, Dra. Enf. María Teresa Cabanillas Chávez y Mg. Sonia Santiago Abregú.

Cc/Archivo
JSL/mcg

INEN 85 AÑOS
Av. Angamos Este 2520 - Surquillo
Telf.: 201-6500 - 3001
www.inen.sld.pe
E-mail: comite_etica@inen.sld.pe
Lima – Perú

Miembro Ausente: Dr. Edgar Amorin Kajatt, Sra. Charlotte Krugger Salazar de Larco y Mg. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres.

Ninguno de los participantes presenta conflicto de interés.

"El presente Ensayo clínico solo podrá iniciarse en el centro de Investigación en mención bajo la conducción del Investigador Principal, después de obtenerse la aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación respectivo y la autorización de la DIIS del INS"

Sin otro particular, quedo de Ud.

Atentamente,

Dr. ARÍSTIDES JUVENAL SÁNCHEZ LIÑÁN
PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Cc/Archivo
JSL/mcg