



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SUBSISTEMA DE POSGRADO**

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

**Correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes
pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y los resultados de la
quimioterapia de inducción. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza
Bustamante, período 2021 – 2024.**

AUTOR:

Md. Cruz Oña Verónica Grace

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR:

Dra. Bonilla Gaona Diana Estefania

Guayaquil, Ecuador

3 febrero de 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por como **Cruz Oña Verónica Grace**, requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR (A)

f. _____

DRA. DIANA ESTEFANIA BONILLA GAONA

COORDINADOR DEL PROGRAMA

f. _____

DRA. MERCEDES MARGARITA CHIMBO JIMÉNEZ

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____

DR. ANTONIO MARÍA AGUILAR GUZMÁN



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Cruz Oña Verónica Grace

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y los resultados de la quimioterapia de inducción. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, período 2021 – 2024**”, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 3 de febrero del 2026

EL AUTOR (A)

f. _____

Cruz Oña Verónica Grace



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, Cruz Oña Verónica Grace

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **“Correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y los resultados de la quimioterapia de inducción. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, período 2021 – 2024”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 3 de febrero del 2026

EL (LA) AUTOR(A):

f. _____

Md. Cruz Oña Verónica Grace



CERTIFICADO DE ANÁLISIS
studium

VERONICA CRUZ OÑA

< 1%
Textos sospechosos



< 1% Similitudes
0 % similitudes entre comillas
0 % entre las fuentes mencionadas
0% Textos potencialmente generados por la IA

Nombre del documento: VERONICA CRUZ OÑA.docx
ID del documento: 246289e45558671d7fb0de3f33b6dd087de372c6
Tamaño del documento original: 20,98 kB

Depositante: Veronica Cruz
Fecha de depósito: 2/2/2026
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 2/2/2026

Número de palabras: 1826
Número de caracteres: 12.189

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes
1	 132.248.9.195 Evaluación de la respuesta al final de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ... http://132.248.9.195/ptd2023/marzo/0835348/index.html	
2	 anahuacqro.edu.mx https://anahuacqro.edu.mx/escuelacienciasdelasalud/wp-content/uploads/2022/10/MED_14va_Evidencia-1-4-8.pdf	

Agradecimiento

Agradezco a Dios por ponerme en el lugar adecuado para mi formación académica y por poner en mi camino a aquellas personas que me motivaron a seguir luchando. Gracias al Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante donde he podido aprender no solo la Pediatría sino también a ser más sensible, comprensiva y empática con aquellos que enfrentan enfermedades y situaciones de dolor.

Con profundo cariño a mi tutora de Tesis Dra. Diana Bonilla y a todo al Equipo de Oncohematología quienes me han brindado su estima y apoyo para la realización de este trabajo.

Verónica Grace Cruz Oña

Dedicatoria

A Dios por su inmenso amor y misericordia.

A mi amado hijo Johnny por ser luz, dulzura y amor. La energía que día a día me anima a levantarme y ser mejor.

A mis amados padres Grace y Eduardo por el apoyo y amor brindado, por transitar la vida conmigo.

A mi querida Dra. Mónica Quimí porque sus palabras y su enseñanza me levantaron cuando más lo he necesitado.

A mis niños guerreros de Oncohematología, porque de ellos aprendí que no hay que dejar de luchar, que con amor esperanza y Fe todo es posible.

Verónica Grace Cruz Oña

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimiento.....	VI
Dedicatoria.....	VII
Resumen	X
Abstract.....	XI
INTRODUCCIÓN	1
1. EL PROBLEMA	2
1.1 Identificación, Valoración y Planteamiento	2
1.2 Formulación de la interrogante.....	4
1.3 Objetivos generales y específicos.....	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos.....	4
2 MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 ANTECEDENTES.....	5
2.2 MARCO CONCEPTUAL.....	9
2.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pacientes pediátricos	9
3 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	15
4 MÉTODOS	16
4.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO	16
4.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	17
4.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio	17
4.2.2 Procedimiento de recolección de la información	17
4.2.3 Técnicas de recolección de información.....	18
4.2.4 Técnicas de análisis estadístico	18
4.3 VARIABLES.....	19
4.3.1 Operacionalización de variables.....	19
RESULTADOS	21
6. DISCUSIÓN	30
7. CONCLUSIONES	33
8. RECOMENDACIONES.....	34
8. Referencias bibliográficas	35
Anexos.....	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características socio demográficas	32
Tabla 2 Alteraciones Citogenéticas	33
Tabla 3 Alteraciones Citogenéticas y Moleculares	33
Tabla 4 Tipología de Alteraciones citogenéticas	34
Tabla 5 Tipología de Alteraciones Moleculares	34
Tabla 6 Inmunofenotipo de LLA	35
Tabla 7 Leucocitos iniciales	35
Tabla 8 Estadificación de riesgo EMR al final de inducción	38
Tabla 9 Estadificación de riesgo y resultados al final de la inducción	38
Tabla 10 EMR al final de la inducción en relación a las alteraciones citogenéticas	39
Tabla 11 EMR al final de la inducción en relación a las alteraciones moleculares	40
Tabla 12 Pruebas de chi-cuadrado	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Comorbilidades	25
Figura 2 Complicaciones	25
Figura 4. Enfoque terapéutico recomendado utilizando el esquema general POLA LLA00	42

Resumen

Introducción: la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y presenta una marcada heterogeneidad biológica. La identificación de alteraciones citogenéticas y moleculares, junto con la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR), constituye un elemento clave para la estratificación del riesgo y la predicción de la respuesta a la quimioterapia de inducción, permitiendo optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar el pronóstico. **Objetivo:** determinar si existe asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y la enfermedad mínima residual al final de la inducción administrada en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante durante el periodo 2021 – 2024. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA. Se analizaron variables sociodemográficas, inmunofenotípicas, citogenéticas, moleculares y la EMR al final de la inducción. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva y pruebas de asociación mediante chi-cuadrado, considerando un nivel de significancia de $p < 0,05$ **Resultados:** la LLA B común fue el subtipo predominante. La mayoría de los pacientes no presentó alteraciones citogenéticas o moleculares; sin embargo, la presencia de anomalías específicas se asoció a grupos de mayor riesgo. La EMR no detectable se relacionó significativamente con remisión completa, mientras que la EMR positiva se asoció con mala respuesta a la inducción, recaída temprana y mayor mortalidad ($p < 0,001$). **Conclusiones:** las alteraciones citogenéticas y moleculares influyen de manera significativa en la respuesta a la quimioterapia de inducción en la LLA pediátrica. La EMR se consolida como un marcador pronóstico fundamental para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Enfermedad Mínima Residual, Alteraciones Citogenéticas, Alteraciones Moleculares, Quimioterapia de Inducción.

Abstract

Introduction: acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant neoplasm in childhood and exhibits marked biological heterogeneity. The identification of cytogenetic and molecular alterations, along with the assessment of minimal residual disease (MRD), is a key element for risk stratification and prediction of response to induction chemotherapy, allowing for the optimization of therapeutic strategies and improved prognosis. **Objective:** to determine if there is an association between cytogenetic and molecular alterations in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and minimal residual disease at the end of induction therapy administered at the Dr. Francisco de Icaza Bustamante Children's Hospital during the period 2021–2024. **Methodology:** an observational, analytical, and retrospective study was conducted in pediatric patients diagnosed with ALL. Sociodemographic, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular variables, as well as MRD at the end of induction therapy, were analyzed. Statistical analysis included descriptive statistics and chi-square tests for association, considering a significance level of $p < 0.05$. **Results:** common B-cell ALL was the predominant subtype. Most patients did not present cytogenetic or molecular abnormalities; however, the presence of specific abnormalities was associated with higher-risk groups. Undetectable MRD was significantly associated with complete remission, while positive MRD was associated with poor response to induction therapy, early relapse, and higher mortality ($p < 0.001$). **Conclusions:** cytogenetic and molecular abnormalities significantly influence the response to induction chemotherapy in pediatric ALL. MRD is established as a fundamental prognostic marker for risk stratification and personalized therapeutic decision-making.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Minimal Residual Disease, Cytogenetic Abnormalities, Molecular Abnormalities, Induction Chemothera.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna que se presenta con mayor frecuencia en la población pediátrica representando a nivel mundial una de las causas principales de morbimortalidad.^{1,2} En los últimos años, los protocolos avanzados en quimioterapia permiten alcanzar altas tasas de supervivencia; sin embargo, en algunos casos los resultados no han sido homogéneos y dependen de factores biológicos de la enfermedad.³ Las alteraciones citogenéticas y moleculares influyen de manera directa a corto y a largo plazo en el comportamiento clínico, respuesta al tratamiento y pronóstico de los pacientes. En consecuencia, identificar de forma temprana dichas alteraciones resulta fundamental para estratificar el riesgo y optimizar las estrategias de intervención desde la fase inicial.⁴

La quimioterapia de inducción tiene como principal objetivo lograr la completa remisión de la LLA, definida por la recuperación de la hematopoyesis y la desaparición de blastos leucémicos en médula ósea. Sin embargo, existen reportes de casos donde pacientes presentan una respuesta subóptima, toxicidad significativa o recaídas tempranas que se asocian con la presencia de anomalías genéticas específicas como hipodiploidía, hiperdiploidía, reordenamientos cromosómicos y mutaciones moleculares que alteran vías críticas de proliferación y apoptosis celular.⁵ Por ello, la correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con LLA y los resultados de quimioterapia de inducción representan un eje primordial para la evidencia científica actual.

La LLA representa una carga significativa para el sistema sanitario del país, en especial para el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante; en ese contexto, existen limitados hallazgos que exploren esta relación. Por esa razón la investigación presentada se plantea como un aporte relevante para aportar con el conocimiento clínico y científico con la finalidad de fortalecer la toma de decisiones, así como también contribuir con el diseño de estrategias efectivas para el tratamiento y mejorar la estratificación del riesgo asegurando una atención mejorada para la población pediátrica afectada por esta patología.

1. EL PROBLEMA

1.1 Identificación, Valoración y Planteamiento

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se origina en la médula ósea representando alrededor de 25 % de los diagnósticos de cáncer en niños. A nivel mundial tiene una incidencia al año de 3 casos por cada 100000 niños menores de 15 años, se ha observado un valor máximo de la incidencia en los niños de 2 a 3 años, por ende, constituye uno de los 6 cánceres comunes representando un problema de salud pública por su complejidad en el diagnóstico y elevado impacto clínico. Es más común en hombres que en mujeres con una razón de 2:1 y en niños, con un pico de edad en el periodo 1 a 4 años y un segundo pico de los 15 a 39 años, tiene alta probabilidad de curación cuando se detecta oportunamente.⁶

Pese a que se ha logrado avances significativos en el tratamiento oncológico pediátrico en especial en los esquemas de quimioterapia de inducción, existen diferencias en la respuesta terapéutica entre los pacientes, esto se traduce en fracaso de la inducción y variabilidad en la supervivencia. Las diferencias encontradas no pueden ser explicadas solo por la asociación con los factores clínicos como la edad, recuento leucocitario inicial o el fenotipo inmunológico dirigiendo la atención hacia el comportamiento biológico de la enfermedad.⁷ Por ello, en pacientes pediátricos es de vital importancia realizar la caracterización de las alteraciones citogenéticas y moleculares que podrían producir complicaciones e influyen significativamente en los resultados y evolución clínica de los pacientes.

La LLA de estirpe B la más frecuente en la edad pediátrica, desde el uso de técnicas moleculares se ha determinado que el 75% de los pacientes pediátricos con LLA tienen anomalías genéticas primarias. Las alteraciones citogenéticas y moleculares son reconocidas como factores claves en la enfermedad porque condicionan la sensibilidad a la quimioterapia, la proliferación celular y la resistencia a fármacos. Las anomalías en el número de cromosomas, la presencia de alteraciones cromosómicas y las mutaciones específicas se han asociado directamente con la respuesta a la quimioterapia de inducción y al pronóstico, sin embargo la información actualizada para confirmar esos hallazgos sigue siendo un desafío en el contexto local debido a la falta de evidencia científica.⁸

Numerosas investigaciones a nivel mundial han evidenciado que la identificación de variaciones genéticas puede incidir en la respuesta al tratamiento y en la evolución clínica de niños desde fases tempranas de tratamiento, e incluso el fracaso terapéutico en la fase de inducción puede atribuirse a estratificadores heterogéneos específicos particularmente mutaciones y lesiones cromosómicas.⁹ La falla en el tratamiento de inducción aumenta con la edad y está asociada con la leucemia inmadura, especialmente en pacientes con leucemias del subtipo TAL1 o mutaciones en las vías RAS o MYC, por lo cual se requiere evidencia continua para la búsqueda de nuevos tratamientos personalizados.¹⁰

En el hospital donde se realiza la investigación, se atienden casos de pacientes con LLA en un número significativo, aun así, no se dispone de estudios locales que aporten con la información para evaluar la correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares con los resultados de la quimioterapia de inducción en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. En consecuencia, se limita la adecuación de los esquemas terapéuticos, la estratificación del riesgo y no permite identificar de forma temprana a los pacientes con riesgo alto, estas condiciones impactan de forma negativa en los resultados clínicos de los menores afectados por la enfermedad.

En ese sentido, surge la necesidad de plantear la investigación donde se describan las características socio demográficas de la población pediátrica con diagnóstico de LLA, además que se puedan caracterizar las alteraciones citogenéticas y moleculares estratificando el riesgo de acuerdo con sus perfiles citogenéticos y moleculares en este grupo de pacientes. Al analizar los resultados de quimioterapia de inducción de los pacientes pediátricos que presentan alteraciones citogenéticas y moleculares se puede correlacionar según su tipología y riesgo con la finalidad de generar mayor evidencia en el país sobre las variabilidades genómicas que influyen en los resultados del tratamiento en la LLA.

En la práctica clínica, la detección de alteraciones citogenéticas y moleculares resulta determinante para la estratificación del riesgo y el estadiaje de la enfermedad permitiendo identificar a los pacientes con mayor probabilidad de futuros fracasos en el tratamiento temprano, pues los cariotipos fallidos se correlacionan con un mayor riesgo de recaída, lo

que haría imperiosa la necesidad de utilizar técnicas moleculares rutinariamente y de forma temprana.

1.2 Formulación de la interrogante

¿Existe asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares y los resultados de la quimioterapia de inducción en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, periodo 2021–2024?

1.3 Objetivos generales y específicos

1.3.1 Objetivo general

Determinar si existe asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y la enfermedad mínima residual al final de la inducción administrada en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, periodo 2021 – 2024.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población pediátrica con diagnóstico de LL atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, periodo 2021-2024.
- Caracterizar las alteraciones citogenéticas y moleculares identificadas en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.
- Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos que presentan alteraciones citogenéticas y moleculares.
- Clasificar a los pacientes con LLA de acuerdo al grupo de riesgo según su perfil citogenético y molecular.
- Describir la enfermedad mínima residual, los resultados de quimioterapia de inducción de los pacientes pediátricos que presentan alteraciones citogenéticas y moleculares y correlacionarlos según su tipología y riesgo.

- Evaluar la asociación entre los grupos de riesgo citogenético-molecular y la respuesta a la quimioterapia de inducción, medida mediante enfermedad mínima residual al final de la fase de inducción

2 MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Para fundamentar la investigación se han revisado antecedentes científicos para contextualizar la problemática abordada a partir de evidencia publicada. En la investigación de Meléndez et al.,¹¹ revisaron los registros de leucemia en edades pediátricas, comparándolos y analizando la prevalencia de leucemia en niños del Hospital Pediátrico de Sinaloa, comparando los factores diferenciadores importantes entre cada paciente (edad, sexo, línea afectada, nivel de riesgo y alteración molecular) en el periodo 2017-2021. Es un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, donde se registraron en la base de datos del Hospital Pediátrico de Sinaloa 74 casos de leucemia, de los cuales 61 (82.4%) casos correspondieron a LLA. Hubo un predominio en el sexo masculino con un total de 35 casos (57.38%). El rango de edad más afectada de los casos diagnosticados con LAL fueron los pacientes de 0-4 años con 21 casos diagnosticados, siendo el 34.43% del total de casos. La línea celular más afectada en los pacientes del Hospital Pediátrico de Sinaloa fue LLA b con 58 casos (95%). De los 61 casos de LLA, 17 pacientes fueron clasificados con riesgo bajo (27.9%), no se encontraron alteraciones moleculares en el 49.18% de los pacientes (30 casos).

Cedeño y Pozo,¹² se centraron en evaluar la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños y el valor pronóstico del análisis citogenético. Los resultados de su estudio demostraron que los pacientes en edad pediátrica diagnosticados con LLA, fueron del sexo masculino con el 56% entre 1-14 años de edad. En el valor pronóstico del análisis citogenético de la LLA en niños, se resalta la presencia de alteraciones cromosómicas más relevantes que se dan durante y después del tratamiento para esta enfermedad, puede existir un valor pronóstico desfavorable con la presencia de anormalidades cromosómicas como t (9:22) 9p13 y 1q23),^{4,11} e hiperdiploidía mientras que la presencia de alteraciones cromosómicas como, t^{12,21} e hiperdiploidía.

En el estudio de Chang et al.,¹³ se identificaron los determinantes genómicos de la recaída en niños con LLA con riesgo estándar, los hallazgos señalaron que el subtipo genómico se asoció con recaída, que ocurrió en aproximadamente el 50% de los casos de LLA con alteración de PAX5 (odds ratio [OR], 3,31 [IC del 95%, 2,17 a 5,03]; $P = 3,18 \times 10^{-8}$). En la LLA con alta hiperdiploidía, la ganancia del cromosoma 10 con disomía del cromosoma 7 se asoció con un resultado favorable (OR, 0,27 [IC del 95 %, 0,17 a 0,42]; $P = 8,02 \times 10^{-10}$; cohorte de validación del St Jude Children's Research Hospital: OR, 0,22 [IC del 95 %, 0,05 a 0,80]; $P = 0,009$), y la disomía de los cromosomas 10 y 17 con ganancia del cromosoma 6 se asoció con una recaída (OR, 7,16 [IC del 95 %, 2,63 a 21,51]; $P = 2,19 \times 10^{-5}$; cohorte de validación: OR, 21,32 [IC del 95 %, 3,62 a 119,30]; $P = 0,0004$). Las alteraciones genómicas se asociaron con la recaída de forma dependiente del subtipo, incluyendo alteraciones de INO80 en la LLA ETV6:RUNX1, IKZF1 y CREBBP en la LLA con hiperdiploidía alta, y FHIT en la LLA similar a BCR:ABL1. Las alteraciones genómicas también se asociaron con la presencia de enfermedad mínima residual, incluyendo NRAS y CREBBP en la LLA con hiperdiploidía alta.

Tran et al.,¹⁴ emplearon el Protocolo 16-001 del Consorcio de LLA del Instituto del Cáncer Dana-Farber a 173 pacientes con LLA que tenían muestras disponibles para RNAseq. permitió identificar al menos una alteración en 157 pacientes (91%) con una concordancia del 100% respecto a los análisis citogenéticos convencionales, se identificaron 56 fusiones génicas adicionales con relevancia pronóstica o terapéutica. El perfil de expresión genética permitió una clasificación molecular adicional en los siguientes subgrupos de LLA de células B (B-ALL) destacando los subtipos hiperdiploide alto, ETV6-RUNX1, TCF3PBX1, reordenado de KMT2A, amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21), hipodiploide, cromosoma Filadelfia (PH) positivo/similar a PH, DUX4-R. La secuenciación de ARN identificó 141 mutaciones no sinónimas en 93 pacientes (54%); las más frecuentes fueron mutaciones en la vía RAS-MAPK. Entre 79 pacientes con datos de matriz de baja densidad y secuenciación de ARN para la predicción de la firma génica similar al cromosoma Filadelfia, los resultados fueron concordantes en 74 pacientes (94%).

La investigación de Shen et al.,¹⁵ incluyó a 219 pacientes con LLA pediátrica utilizando secuenciación dirigida basada en NGS para detectar mutaciones genéticas en los

pacientes, donde se identificaron 381 mutaciones genéticas en 66 genes diferentes en 152/219 pacientes. La mutación PIK3R1 fue más frecuente en lactantes ($p = 0,021$). Las mutaciones KRAS y FLT3 fueron más frecuentes en pacientes con hiperdiploidía ($p < 0,001$ para ambas). Las mutaciones NRAS, PTPN11, FLT3 y KMT2D fueron más frecuentes en pacientes sin los genes de fusión ($p < 0,050$ para todas). La mutación de PTEN se asoció significativamente con pacientes con LLA de alto riesgo ($P = 0,011$), mientras que la mutación de NOTCH1 fue común en pacientes con LLA de riesgo medio ($P = 0,039$).

Yu et al.,¹⁶ incluyeron a 295 pacientes con LLA pediátrica mediante cribado rutinario identificaron alteraciones citogenéticas importantes en aproximadamente el 69% de los casos de LLA de células B (B-ALL) mediante RT-PCR, índice de ADN y amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple. En las alteraciones citogenéticas relevantes la fusión STIL-TAL1 estuvo presente en el 33% de los casos de LLA de células T (T-ALL). Las muestras restantes se enviaron para RNA-seq. Más del 96% de los casos de LLA de células B y el 74% de los casos de LLA de células T pudieron identificarse con base en la clasificación molecular actual utilizando este enfoque secuencial. En la distribución de subgrupos, los pacientes con LLA similar al cromosoma Filadelfia constituyeron solo el 2,4 % de la cohorte total, una tasa incluso inferior a la de aquellos con LLA con reordenamiento de ZNF384 (4,8 %), reordenamiento de DUX4 (6 %) y LLA positiva para el cromosoma Filadelfia (4,4 %). En cuanto al pronóstico, los pacientes con ETV6-RUNX1, alta hiperdiploidía, alteración de PAX5 y reordenamiento de DUX4 tuvieron un pronóstico favorable, mientras que aquellos con LLA hipodiploide y reordenamiento de KMT2A y MEF2D tuvieron resultados desfavorables.

Calvo et al.,¹⁷ realizaron un análisis genético a 40 pacientes colombianos recién diagnosticados con LLA a través de la secuenciación de todo el exoma para analizar variantes de línea somática y germinal, de los cuales el 58,3% son de sexo masculino, con edades entre 1 - 12 años y una media de 6 años; 75% con un estrato socioeconómico menor al 3; 50% de los pacientes tienen historia familiar de cáncer con parientes hasta segundo grado de consanguinidad; 25% de cariotipos hiperdiploides y 16,6% hipodiploides; 83,3% con diagnóstico de LLA de linaje B; 25% con infiltración al sistema nervioso; 58% catalogados como riesgo intermedio y 8,3% como riesgo alto.

Balderrama,¹⁸ analizó 15 pacientes con LLA, inmunofenotipo B en el 73% e inmunofenotipo T en el 26%. Predominio del sexo masculino en el 53%, edad media de ambos sexos en 6.2 años. El 33% presentó una alteración en el FISH. La principal alteración molecular fue ETV6-RUNX1 en el 33 %. La segunda alteración fue BCR-ABL con 50% de letalidad. Dentro de la estratificación de riesgo; 1 en riesgo favorable, 6 en riesgo intermedio y 8 en riesgo alto. Se presentó una sobrevida al año del diagnóstico de 66.7% y una letalidad del 33%. La adecuada estratificación de riesgo impacta en la asignación del tratamiento y sus posibles complicaciones con menor tasa de sobrevida en los pacientes clasificados como alto riesgo.

En la investigación de Mai et al.,¹⁹ se obtuvieron 236 muestras pareadas de médula ósea de 64 niños con LLA (58 LLA-B y 6 LLA-T). La disminución en la frecuencia de reordenamiento clonal de IGH, IGK e IGL fue generalmente consistente después del tratamiento. Se detectó una EMR positiva en el 57,5% (77/134) de los pacientes con LLA-B y en el 80% (12/15) de los pacientes con LLA-T mediante NGS después de la quimioterapia, lo cual fue mayor que los detectados por MFC y RQ-PCR. En los pacientes con LLA-B, los resultados de EMR detectados por NGS fueron consistentes con MFC ($r = 0,708$, $p < 0,001$) y RQ-PCR ($r = 0,618$, $p < 0,001$). Al final de la inducción, la NGS-MRD del 40,4% de LLAB fue $> 0,01\%$ y el análisis multivariado indicó que ≥ 2 secuencias de reordenamiento clonal antes del tratamiento fueron un factor independiente de NGS-MRD negativa.

Chen et al.,²⁰ evaluó el pronóstico de la ERM basada en el reordenamiento de IGH e IGK/IGL detectada mediante secuenciación de nueva generación en LLA-B al final de la inducción (EOI) y al final de la consolidación (EOC). Los reordenamientos de IGK/IGL identifican al 5,5 % de los pacientes sin clones de IGH rastreables. Las tasas de concordancia para IGH e IGK/IGL son del 79,9 % (punto de corte del 0,01 %) al EOI y del 81,0 % (punto de corte del 0,0001 %) al EOC, respectivamente. Los pacientes con NGS-MRD $< 0,01\%$ al EOI o $< 0,0001\%$ al EOC presentan un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia libre de eventos a 3 años superiores al 95 %. La IGH-MRD es pronóstica al EOI/EOC, mientras que la IGK-MRD al EOI/EOC y la IGL-MRD al EOI no lo son. Al EOI, la NGS identifica al 26,2 % de los pacientes de mayor riesgo cuya MRD $< 0,01\%$ mediante citometría de flujo.

Sin embargo, el análisis de IGK/IGL junto con la IGH no logra identificar pacientes de mayor riesgo adicionales tanto al EOI como al EOC.

2.2 MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pacientes pediátricos

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente de la población infantil, con un pico de aparición global entre 2 y 5 años, predominando en el sexo masculino. Actualmente, los tratamientos disponibles han aumentado la tasa de curación del 10% al 80-90% en países más desarrollados. En el 95% de los casos nuevos puede explicarse a través de condiciones genéticas específicas, como condiciones sindrómicas, polimorfismos en genes como ARID5B, CEBPE, GATA3 y IKZF1, mutaciones de genes supresores de tumor, como p53, PAX5 y ETV6, translocaciones como t(12:21), t(1:19) y t(9:22), así como exposición a radiación ionizante y quimioterapia (21). La evidencia científica sugiere que la interacción de un huésped susceptible con el ambiente favorece la modificación de la expresión génica, favoreciendo la aparición de mutaciones que alteran la maduración y proliferación de las células madre hematopoyéticas. A pesar de los avances en los últimos años, lo más acertado en cuanto al origen de la LLA sigue siendo el componente multifactorial.²²

Los nuevos casos a nivel mundial de LLA aumentaron un 1,29 %, con un aumento de casos marcado entre las personas con un índice sociodemográfico más alto.²³ Según la Sociedad Americana del Cáncer,²⁴ se proyectó que la LLA representa cada año el 0,3 % de todos los casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos, con un estimado de 6540 nuevos casos de LLA diagnosticados en 2023. La proyección de la LLA es aproximadamente el 0,2 % de toda la mortalidad relacionada con el cáncer, con un número estimado de 1390 muertes. 3,4. En Ecuador, según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) y del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) de 2021 la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa alrededor del 30% de los casos de cáncer infantil en Ecuador, por ello su tratamiento temprano es crucial para mejorar las tasas de supervivencia.²⁵

De acuerdo con la clasificación la LLA existen varios subtipos que se basan principalmente en el tipo de linfocito de donde provienen las células de la leucemia (células

B o células T). Con mayor frecuencia en niños, la leucemia comienza en formas tempranas de células B. Por otro lado, la LLA de células T afecta más a los niños de más edad en comparación con la LLA de células B causando un agrandamiento del timo. También se puede propagar al líquido cefalorraquídeo al inicio de la enfermedad,²⁶ La Clasificación Internacional de Consenso (CCI) incorpora datos citogenéticos y moleculares recientes, con énfasis en el análisis del transcriptoma completo y los estudios de agrupamiento de la expresión génica (GEX). La clasificación de LLA-B TIENE UNA subclasificación más detallada, donde se incorporan nuevas categorías, reordenamientos genéticos y entidades provisionales específicas que requieren GEX para identificarlas.²⁷

En cuanto a la fisiopatología, la LLA es causada por una serie de alteraciones genéticas adquiridas, la transformación maligna tiene lugar en el nivel de la célula madre pluripotente. La proliferación anormal, la diferenciación, la expansión clonal y la disminución de la apoptosis determinan el reemplazo de los elementos normales de la sangre por células malignas.²⁸ Los factores genéticos y ambientales juegan un importante papel en la aparición de la enfermedad, la predisposición genética, algunas translocaciones cromosómicas y enfermedades genéticas se asocian con una mayor incidencia de la LLA, así como la exposición a algunos productos químicos y radiaciones ionizantes.²⁹

Actualmente, existen significativos avances en el abordaje de la enfermedad, sobre todo en el entendimiento de la heterogeneidad genética y la biología molecular de la LLA, lo que permite una estratificación precisa del riesgo y mejora el desarrollo de terapias dirigidas. La quimioterapia sigue considerándose la piedra angular del manejo de la enfermedad, pero gracias al avance de la medicina se han introducido nuevas terapias, además, en casos de LLA de alto riesgo, se considera el trasplante de células madre como parte del tratamiento.³⁰

2.2.2 Alteraciones citogenéticas y moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA.

La evaluación de biomarcadores citogenéticos y moleculares en LLA se convierte en un pilar fundamental en la aplicación de protocolos de tratamiento (31). La hipodiploidía

con <40 cromosomas es una anomalía genética rara en la LLA-B y se clasifica según el número modal de cromosomas como hipodiploidía baja (30-39 cromosomas) y casi haploidía (24-29 cromosomas), con paisajes citogenéticos y mutacionales únicos y tiene un pronóstico extremadamente malo, con tasas de supervivencia general inferiores al 50% en la población infantil. Esta característica genética representa un factor pronóstico adverso en la LLA-B y se asocia con recaída temprana y refractariedad al tratamiento.³² En contraste, la hiperdiploidía alta (51–65 cromosomas) suele traducir un pronóstico favorable, estas alteraciones citogenéticas son poco caracterizadas por su infrecuencia, por lo tanto, el riesgo de transformación maligna es poco conocido e impredecible. Suponen la existencia de un clon celular anómalo, probablemente relacionado con el proceso de leucemogénesis.³³

El análisis citogenético de las células blásticas en pacientes con LLA permite también el reconocimiento de alteraciones cromosómicas específicas de importancia pronóstica. La mayoría de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA presentan translocaciones cromosómicas; una gran parte de estas alteraciones se encuentran asociados con determinados tipos inmunológicos o citomorfológicos. En algunos casos determinados cariotipos están asociados con un buen pronóstico, mientras que en otros casos indican un resultado desfavorable, lo cual lleva a la administración de terapias alternativas en función del riesgo.^{34,35}

La elaboración de perfiles genómicos completos en los últimos años, mediante genes candidatos, microarreglos y secuenciación de segunda generación proporciona relevante información sobre la base genética de la LLA. Se ha identificado alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en subtipos conocidos de LLA que incluyen mutaciones con pérdida de función involucrando genes que regulan el desarrollo linfoide y que contribuyen a la detención de la maduración característica de la LLA-B, mutaciones que inactivan proteínas supresoras de tumores y reguladoras del ciclo celular, y mutaciones que impulsan la señalización de receptores de citocinas y/o cinasas.³⁶

La delección del gen del factor de transcripción linfoide temprano *IKZF1* (IKAROS) es más frecuente en la leucemia linfoide BCR-ABL1 (LMC en progresión a crisis blástica linfoide). Las delecciones de *IKZF1* derivan en haploinsuficiencia o expresión de isoformas

dominantes negativas. Dichas alteraciones cooperan con BCR-ABL1 en la inducción de leucemia linfoblástica promoviendo la resistencia a la terapia en modelos experimentales recientes de LLA BCR-ABL1 que se asocia con mayor edad y recuento leucocitario más alto en el momento del diagnóstico con pronóstico desfavorable. Los inhibidores de la tirosina quinasa, como el mesilato de imatinib (Gleevec), transforman el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con leucemia BCR-ABL1 positiva. Una proporción de pacientes se vuelve resistente a estos agentes, típicamente a través de mutaciones adquiridas en el dominio de la quinasa ABL1.³⁷

El reordenamiento más común en la LLA-B es el reordenamiento t(12;21) (p13; q22) que codifica *ETV6-RUNX1*, el mismo que suele ser críptico en el análisis citogenético, detectado fácilmente mediante y técnicas moleculares o hibridación in situ fluorescente. Tanto ETV6 como RUNX1 se necesitan para la hematopoyesis definitiva normal y la proteína ETV6-RUNX1 perturba la expresión de genes regulados por RUNX1, convirtiendo a RUNX1 en un represor transcripcional; causa también sobreexpresión del receptor de eritropoyetina (EPOR) y activación de la señalización JAK-STAT corriente abajo. Además, promueve la auto-renovación en progenitores de células B pero por sí sola no induce leucemia. Las alteraciones genéticas submicroscópicas son más comunes en la LLA *ETV6RUNX1* que en otros subtipos de LLA e incluyen deleciones dirigidas a posibles moléculas de señalización linfóide (*BTLA* , *TOX*), coactivadores transcripcionales (*TBLIXR1*), el gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* y el posible gen regulador de la apoptosis *BTGI*.³⁸

2.2.3 Estratificación de riesgo de los pacientes pediátricos con LLA

Para determinar el nivel de riesgo de un paciente se consideran algunos factores pronósticos, la probabilidad de respuesta al tratamiento o recaída. Los pacientes con LLA se clasifican en bajo riesgo cuando presentan LLA de estirpe B, entre 1 y 9 años de edad, con recuento inicial de leucocitos <50 000/mm³; así como, también presentan la fusión TELAML1 e hiperdiploidía (trisomías 4, 10 y 17). Se consideran de alto riesgo al resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con estirpe T. Además, se incluye un grupo

de muy alto riesgo a los pacientes que no presentan buena respuesta al tratamiento inicial, no alcanzando la remisión total.³⁹

Si bien la estratificación del riesgo ha sido más desarrollada para los pacientes con LLA de linaje B, continúa siendo un desafío para aquellos con LLA de linaje T (LLA-T). Los factores validados en la LLA-T incluyen la edad, la respuesta medible a la enfermedad residual (ERM) y la afectación del sistema nervioso central. El inmunofenotipo, incluida la LLA temprana de precursores de células T, es utilizada ampliamente para clasificar la LLAT, pero no se ha encontrado asociación de forma consistente con el pronóstico en los modelos de riesgo multivariable. Se han documentado pocas alteraciones genéticas asociadas de forma consistente con el pronóstico, pero análisis genómicos recientes y exhaustivos a gran escala han identificado múltiples subtipos genéticos y alteraciones asociadas con el pronóstico, independientemente de la ERM^{40,41} (Ver anexo 1).

Los análisis moleculares de los pacientes con LLA permiten comprender las vías de señalización celular implicadas en la desregulación de la proliferación y supervivencia celular, por tanto, la resistencia a la terapia convencional que puede estar asociada. Los determinantes moleculares de riesgo aún no se encuentran definidos por completo. La determinación de biomarcadores está asociado con el pronóstico y tratamiento de LLA que ha sido amplia como es el caso de la aplicación de inhibidores de cinasas del gen BCR/ABL empleado como blanco molecular en pacientes que expresan el cromosoma Philadelphia (Ph+LLA); este se manifiesta con una prevalencia del 5% en niños y 30% en adultos. Así mismo se ha descrito el promotor de señalización de supervivencia y proliferación celular ErbB y a isoforma ErbB2 que se expresa en linfoblastos de células B y su estado fosforilado está sobre expresado en pacientes PH+-LLA; que en presencia de los inhibidores canertinib y lapatinib promueve la señalización apoptótica.⁴²

2.2.4 Quimioterapia de inducción en la LLA

La LLA en la población infantil precisa de tratamiento de quimioterapia, el objetivo principal es conseguir la respuesta completa para eliminar la enfermedad mínima residual (EMR) y evitar recidivas. El tratamiento de las LLA se compone de dos fases principales: inducción y posremisión (compuesto por ciclos de intensificación y ciclos de mantenimiento).⁴³ Además, se necesita realizar un tratamiento profiláctico del SNC debido al riesgo de su infiltración y de recaída a este nivel. En los pacientes pediátricos estándar mediante el esquema terapéutico expuesto se consiguen alrededor de un 90% de curaciones. La negatividad de EMR previa al trasplante aumenta la probabilidad de resultado favorable.⁴² (Ver anexo 2).

La inducción consiste en la eliminación de hasta el 99% de las células leucémicas y lograr la remisión de la enfermedad, los valores de sangre periférica deben normalizarse, y debe de existir ausencia de blastos en LCR. Es el primer bloque de quimioterapia con una duración de 4 a 6 semanas. Los pacientes pediátricos suelen ser ingresados en el hospital para su tratamiento inicial y evaluación, pero una vez que las complicaciones se han estabilizado pueden ser dados de alta antes de completar esta fase con un seguimiento ambulatorio cercano, después debe de realizarse el estudio de EMR siendo un factor clave de respuesta terapéutica.⁴⁵

El tipo exacto de tratamiento de inducción que recibirá el paciente depende de varios factores como la edad, el tipo de leucemia de células T o de células B, si hay alguno cambios en las células leucémicas, la cantidad de blastos en la sangre, la respuesta al tratamiento o de otras condiciones específicas.⁴⁶ Estos esquemas suelen incluir corticosteroides, agentes antimetabolitos, alcaloides de la vinca y otros fármacos citotóxicos, cuya selección e intensidad dependen del grupo de riesgo asignado a cada paciente. De esta manera, los protocolos terapéuticos se adaptan a las características clínicas y biológicas de la enfermedad, buscando un equilibrio entre eficacia y toxicidad.⁴⁷

Durante la fase de inducción, la respuesta al tratamiento se evalúa a través de parámetros clínicos, medulares y hematológicos. La misma se define por la ausencia de

blastos leucémicos que se detectan en la medula ósea, la ausencia de signos de enfermedad extramedular y la normalización de recuentos sanguíneos. La rapidez con la que se alcanza la respuesta y la remisión demuestran el impacto significativo que tiene el pronóstico a largo de los pacientes pediátricos con LLA.⁴⁸

Sin embargo, en algunos casos los pacientes no logran obtener una respuesta adecuada durante la quimioterapia en fase de inducción, esto se traduce en fracaso. Ese porcentaje puede asociarse a factores diversos, entre los que se señalan las características sociodemográficas, clínicas, elevada carga tumoral, presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares de riesgo alto y respuesta tardía al tratamiento. Además, la resistencia intrínseca o adquirida a los fármacos de la quimioterapia y las complicaciones infecciosas o toxicidad severa interfieren con la administración adecuada del tratamiento.⁴⁹

Resulta esencial la identificación de los factores asociados al fracaso o éxito de la quimioterapia de inducción resulta esencial para optimizar el manejo de la LLA. El análisis de la respuesta terapéutica en conjunto con los hallazgos citogenéticos y moleculares como predictores de respuesta que permiten ajustar de manera temprana las estrategias de tratamiento para mejorar los resultados clínicos. En ese sentido, la terapia de inducción se considera una herramienta clave para evaluar el comportamiento de la enfermedad y la sensibilidad al tratamiento en la población infantil.

3 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

H1: Los pacientes pediátricos estudiados presentan alteraciones citogenéticas y moleculares relacionadas con la recaída o mala respuesta a la quimioterapia de inducción para la Leucemia Linfoblástica Aguda.

H0: Los pacientes pediátricos estudiados no presentaron alteraciones citogenéticas y moleculares relacionadas con la recaída o mala respuesta a la quimioterapia de inducción para la Leucemia Linfoblástica Aguda.

4 MÉTODOS

4.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO

La elección de la metodología para desarrollar la investigación se fundamenta en la naturaleza de la problemática planteada y los objetivos que se pretenden alcanzar. El diseño metodológico se orienta a analizar la asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y la enfermedad mínima residual al final de la inducción administrada en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante durante el periodo 2021 – 2024. En ese contexto, se adoptó un enfoque cuantitativo para medir de forma objetiva las variables clínicas, citogenética y moleculares para facilitar el análisis estadístico de la asociación entre las variables de interés para obtener hallazgos válidos y reproducibles.

El tipo de método se justifica por el uso de datos clínicos registrados en las historias clínicas del hospital dentro del periodo seleccionado para describir las características socio demográficas y clínicas de la población pediátrica con diagnóstico de LLA, así como también caracterizar las alteraciones citogenéticas y moleculares identificadas en estos pacientes. El estudio también se enfoca en clasificar a los pacientes con LLA de acuerdo al grupo de riesgo según su perfil citogenético y molecular y evaluar la enfermedad mínima residual, los resultados de quimioterapia de inducción de los pacientes pediátricos que presentan alteraciones citogenéticas y moleculares y correlacionarlos según su tipología y riesgo. Mediante técnicas de análisis inferencial se puede evaluar la asociación entre los grupos de riesgo citogenético-molecular y la respuesta a la quimioterapia de inducción, medida mediante enfermedad mínima residual al final de la fase de inducción.

La obtención de resultados fiables contribuye a identificar patrones de respuesta al tratamiento y factores implicados en el éxito o fracaso de la quimioterapia de inducción, aportando con evidencia local que se utilizará en la estratificación del riesgo de los pacientes y la elección de abordajes terapéuticos en oncología pediátrica. La elección de los métodos y técnicas responden a la necesidad de generar hallazgos importantes en el contexto hospitalario y que puedan ser comparables con estudios internacionales y nacionales para el fortalecimiento del manejo de la LLA.

4.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

4.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, con diagnóstico CIE-10 de Leucemia Linfoblástica Aguda (C91.0)

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda de cualquier subtipo con tratamiento de inducción iniciado.
- Pacientes pediátricos de 0 a 14 años 11 meses 29 días que iniciaron tratamiento de inducción en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.
- Pacientes pediátricos que cuenten con todos los datos necesarios para el estudio en la historia clínica hospitalaria.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes sin resultados de estudios citogenéticos y moleculares de LLA.
- Pacientes provenientes de otra institución pediátrica que padecen de LLA

4.2.2 Procedimiento de recolección de la información

La obtención de datos para la investigación se realizará a partir de historias clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda mediante solicitud formal y luego de cumplidos los requisitos de ley la información requerida se obtendrá del departamento de archivo clínico y estadística del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, quienes proporcionaran una base de datos primaria con todos los pacientes con diagnóstico CIE10: C91, la cual se encontrará anonimizada y constar únicamente el número de historia clínica. La información será ingresada en una hoja de Excel de recolección de datos, previamente diseñada por la investigadora.

Una vez seleccionada la muestra definitiva se revisarán todos los datos socio demográficos, clínicos, de laboratorio, y resultados de estudios moleculares, los cuales serán incluidos en la base de datos que incluirá a todas las variables de la investigación. Se elaborará un diccionario de variables de la base de datos y se verificarán datos perdidos y otras características de la base de datos previo a su procesamiento en el software estadístico.

4.2.3 Técnicas de recolección de información

Se elaborará un instrumento de recolección de datos con cada una de las variables del estudio, para recolectar información con la revisión de la historia clínica. Los datos serán organizados, sistematizados y tabulados en una hoja de cálculo de Microsoft® Excel 2019. En el estudio se utilizará el Programa Estadístico SPSS versión 22.

Este proyecto de investigación se realizará considerando los principios éticos que rigen la investigación científica, la práctica médica; y las leyes de la República del Ecuador. El estudio que se realizará no viola los derechos de las pacientes, pues no invade la privacidad o aplica tratamiento alguno, al ser un estudio no experimental y de tipo observacional en base a datos de historias clínicas de igual forma se respetará el principio de confidencialidad de datos según lo establecido para el Sistema Nacional de Salud, por lo que todas las bases de datos e instrumentos de investigación serán anonimizados.

4.2.4 Técnicas de análisis estadístico

Se aplicarán estadísticas descriptivas a los datos socio demográficos de la población estudiada. El análisis estadístico incluirá el análisis descriptivo de los datos para obtener distribución total, para las variables cualitativas se utilizarán porcentajes mientras que las cuantitativas se usarán una serie de medidas de tendencia central como media, desvío estándar y medidas de dispersión según corresponda.

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS 22.0, en el cual se utilizarán herramientas de estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas) e inferencial (pruebas de asociación). Para los análisis de asociación y correlación, si se realiza el análisis de dos variables cualitativas se utilizarán la prueba de Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher, mientras que para las variables cuantitativas utilizaremos la prueba tStudent

o la ANOVA/Kruskal- Wallis según sean de distribución normal o no. Para la asociación estadística entre variables, se utilizará un valor P del 5% como nivel de confianza y con un intervalo de confianza de 95%.

4.3 VARIABLES

Variable independiente: Alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Variable dependiente: Resultados de la quimioterapia de inducción.

4.3.1 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Alteraciones citogenéticas y moleculares	Presencia de alteraciones cromosómicas específicas de gran importancia pronóstica.	Categorico nominal, dicotómica	Alteraciones citogenéticas SI/ NO Alteraciones moleculares SI/NO
VARIABLE DEPENDIENTE			
Resultado de la quimioterapia de inducción	Respuesta a la primera fase del tratamiento, la cual dura poco tiempo y es intensiva	Categorico nominal, politómica	Remisión completa No respuesta Fracaso Recaída
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Categorico Ordinal	0-4 años 5-9 años 10-14 años
Sexo	conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en hombres y mujeres	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer
Procedencia	indicaciones geográficas y las denominaciones de origen o procedencia de una persona	Cualitativa Nominal Dicotómica	Urbana Rural
Tipología de alteraciones citogenéticas	Tipo de alteraciones presentes en los estudios citogenéticos	Cualitativa Nominal Politómica	Normal Hiperdiploidía Hipodiploidía

Tipología de alteraciones moleculares	Tipo de alteraciones moleculares que expresen defectos genéticos en los estudios. presentes en los estudios citogenéticos	Cualitativa Nominal Politómica	*Ningún defecto detectado *t (9,22) BCR: ABL1 *t (1,19) EA2:PBX1/TCF3:PBX1 *t (4,11) MLL:AF4 *t (15,17) PML:RAR α *t (8,21) AML1: ETO/RUNX1:RUNX1T1 *t (12,21) TEL-AML1
Inmunofenotipo de LLA	Clasificación de las células leucémicas de acuerdo con las proteínas presentes en o sobre las células para determinar su tipo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	LLA B LLA T
EMR al final de la Inducción	Persistencia de células leucémicas que han sido resistentes al tratamiento administrado.	Cualitativa Nominal Dicotómica	< 0,01% 0,01 – 0,99% ≥ 1%
Estadificación de riesgo (en base a parámetros de la guía de práctica clínica POLA LLA 2024)	Valoración individual para determinar la “probabilidad” de que una persona pueda sufrir un acontecimiento negativo o adverso a corto o medio plazo	Cualitativa Nominal	Riesgo Bajo Riesgo Intermedio Riesgo Alto
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Cualitativa Nominal	Toxicidad hematológica Infecciones Sd. De lisis tumoral Reacciones de hipersensibilidad Mortalidad

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizó una muestra de 112 pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, se realizó el análisis de las características socio demográficas de la población pediátrica con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante durante el periodo 2021-2024.

Tabla 1 Características socio demográficas

n=112	Descripción	f	%	IC 95%
Edad	0 a 4 años	41	36,3	(27,7 -45,4)
	5 a 9 años	37	32,7	(25,7 -43,4)
	10 a 14 años	34	30,1	(20,6 – 37,6)
Sexo	Hombre	65	57,5	(48,1-66,6)
	Mujer	47	41,6	(33,4-51,9)
Procedencia	Urbana	60	53,1	(46,1-64,7)
	Rural	52	46,0	(35,1-53,7)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Se observó que la proporción mayor fue del grupo etario de 0 a 4 años (36%) con predominio de hombres (57,1%) en comparación con la representación de mujeres (44,6%); respecto al origen de procedencia se evidenció que provienen de zonas urbanas (53,1%). Los valores de IC 95% expresan la precisión y confidencialidad de las estimaciones presentadas en la tabla 1.

La caracterización de las alteraciones citogenéticas y moleculares identificadas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda permiten comprender el perfil clínico y el comportamiento de la enfermedad constituyendo un pilar fundamental para la estratificación del riesgo.

Tabla 2 Alteraciones Citogenéticas

n=112	Descripción	f	%	IC 95%
Alteraciones Citogenéticas	Sí	2	1,8	(0,0-2,7)
	No	74	66,1	(50,8-69,2)
	Transferido	21	18,8	(11,0-25,3)
	Fallecido	15	13,4	(7,2-20,0)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Los resultados de las alteraciones citogenéticas evidenciaron un predominio de cariotipo normal (66,1%) del total de casos de LLA.; sin embargo, un numero representativo (18,8%) fueron referidos a otros hospitales especializados. Se observó la gravedad clínica asociada a sub grupos determinados derivando en fallecimiento (13,4%) en el periodo de estudio. Las alteraciones citogenéticas específicas fueron menos frecuentes (1,8%).

Tabla 3 Alteraciones Citogenéticas y Moleculares

n=112	Descripción	f	%	IC 95%
Alteraciones Moleculares	Si	9	8	(6,1-13,3)
	No	62	55,4	(45,9-63,8)
	Transferido	22	19,6	(11,5-21,3)
	Fallecido	19	17,0	(9,2-20,0)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Con base al análisis molecular, la mayor parte de caos no presentaron alteraciones moleculares detectables, se reportaron casos de pacientes transferidos (19,6%) y fallecidos (17%).

Tabla 4 Tipología de Alteraciones citogenéticas

	Descripción	f	%	IC 95%
n=112	Normal	69	97,2	(60,1 % – 69,2 %)
	Hiperdiploidía	1	1,4	(0,0-2,7)
	Hipodiploidía	1	1,4	(0,0-2,7)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Tabla 5 Tipología de Alteraciones Moleculares

	Descripción	f	%	IC 95%
n=112	Ningún defecto detectado	61	84,5	(44,5 % – 62,5 %)
	T (1.19)	1	1,4	(0,6 % – 13,2 %)
	T (12.21) GEN ETV6 - RUNX1	1	1,4	(0,2 % – 4,8 %)
	t(4;11)	1	1,4	(0,2 % – 4,8 %)
	t(9;22)	8	11,3	(9,2 % – 12,8 %)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

De acuerdo a la tipología de las alteraciones citogenéticas se destacan las categorías ningún defecto detectado (54,46%), Hipodiploidía e Hiperdiploidia en iguales porcentajes (0,9%) (Tabla 4). En la tipología molecular de la población estudiada la ausencia de alteraciones moleculares detectables se observó en el 84,5% de los casos analizados. Sin embargo, se identificó una proporción relevante con traslocaciones moleculares específicas, donde la t (9;22) BCR: ABL1 fue más frecuente (11,3%), otras traslocaciones identificadas en un (1,4%) fueron t (12.21) GEN ETV6 –RUNX, t (4;11) y t (1;19) E2A-PBX1.

La investigación se centró en las características clínicas de los pacientes pediátricos que presentaron alteraciones citogenéticas y moleculares debido al impacto directo que tienen en la respuesta a la quimioterapia de inducción, la supervivencia y el riesgo de recaída. Se

describen las comorbilidades asociadas, leucocitos iniciales, citometría de flujo diagnóstica y el inmunofenotipo de LLA.

Se procedió identificar el inmunofenotipo de LLA la población pediátrica analizada, al respecto se evidenció un predominio de la LLA B (94,6%).

Tabla 6 Inmunofenotipo de LLA

Descripción	f	%	IC 95%
LLA B	106	94,6	(1,5 – 9,6)
LLA T	6	4,4	(0,0 – 2,5)
Total	112	100,0	

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

De acuerdo al recuento de leucocitos iniciales en los pacientes con diagnóstico de LLA incluidos en la investigación.

Tabla 7 Leucocitos iniciales

Descripción	f	%	IC 95%
No hiperleucocitaria	75	66,4	(59,3 – 76,4)
Hiperleucocitaria	37	32,7	(23,5 – 40,6)
Total	112	100,0	

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

En el análisis del recuento leucocitario inicial se encontró que la gran parte de casos correspondió a la forma no hiperleucocitaria (66,4%) y en menor proporción (32,7%) los casos de hiperleucocitaria.

Al establecer las comorbilidades que presentaron los pacientes con diagnóstico Leucemia Linfoblástica Aguda de los pacientes analizados se evidenció que un porcentaje significativo (67,8%) no presentaron alguna condición. Entre las condiciones que más se reportaron se encuentran la desnutrición (6,8%), obesidad (5,1%), así mismo las cardiopatías

se presentaron en algunos pacientes (4,2%) como insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral y tricuspídea, comunicación interventricular y de tipo no especificada y se reportaron casos de Síndrome de Down (5,1%). Otras comorbilidades como asma (2,5%) y déficit intelectual (1,7%) fueron menos frecuentes, pero de gran relevancia clínica.

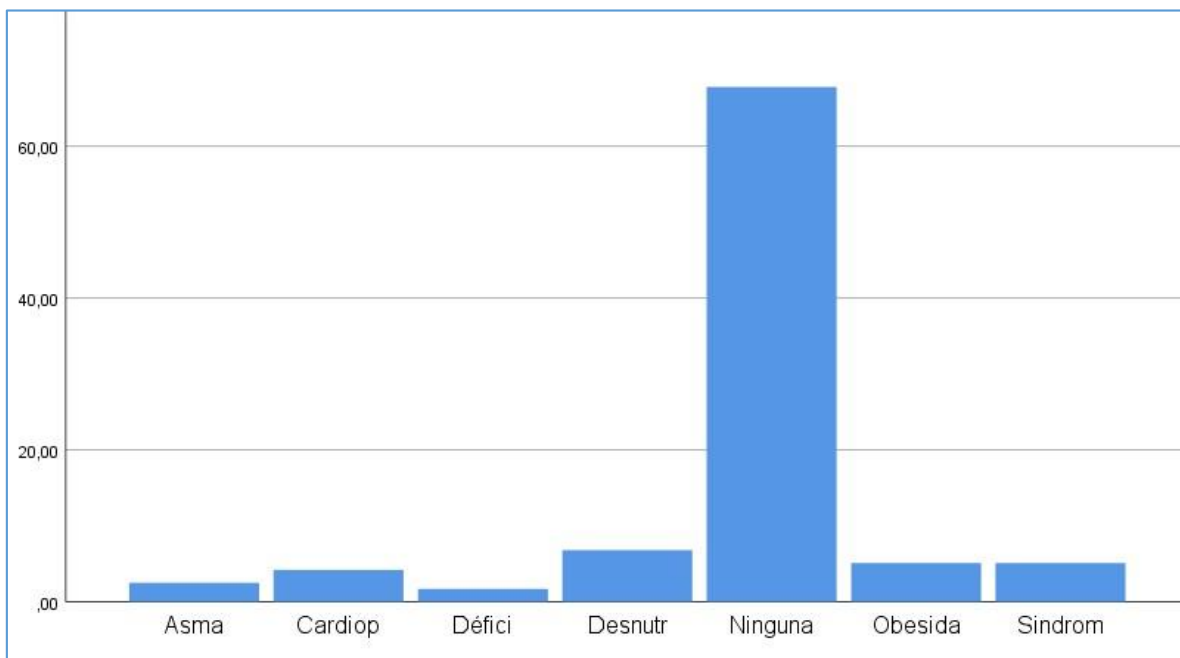


Figura 1 Comorbilidades

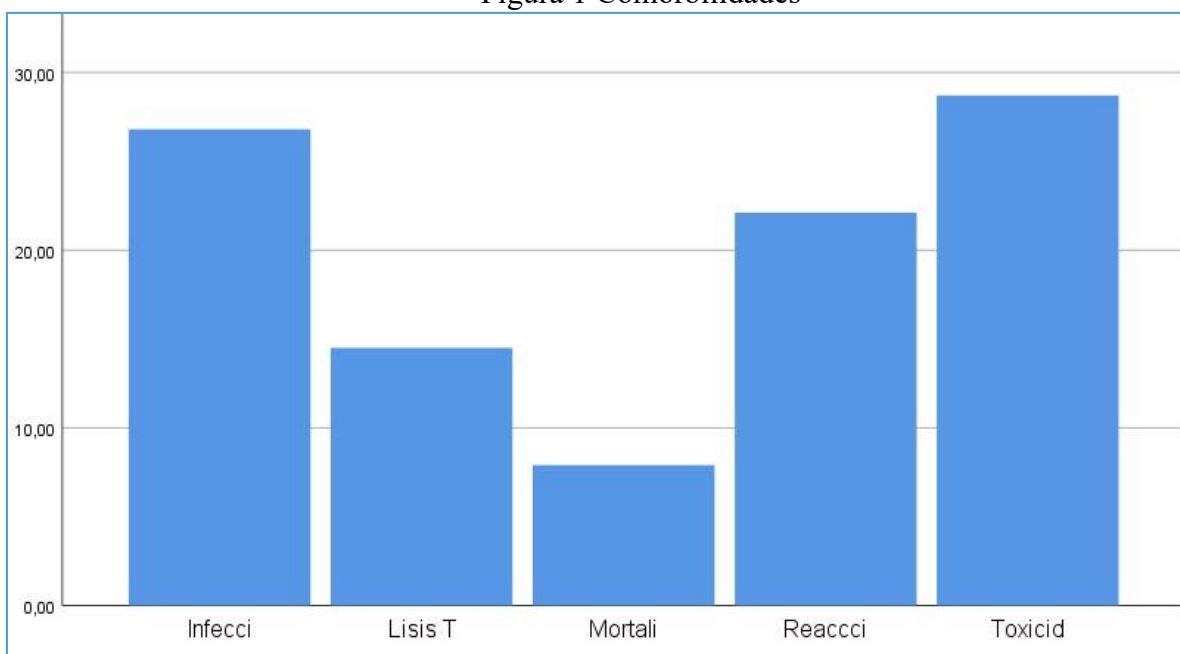


Figura 2 Complicaciones

Dentro de las complicaciones más frecuentes durante la quimioterapia en fase de inducción, se observó la toxicidad hematológica (28,7%) seguido de las infecciones (26,8%). Otras condiciones como las reacciones de hipersensibilidad (22,1%) y el síndrome de lisis tumoral (14,5%) se encontraron con frecuencia en los casos analizados. Así mismo, la mortalidad (7,9%) se destacó en los desenlaces más graves de la LLA en la población estudiada.

La caracterización de las alteraciones citogenéticas y moleculares identificadas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda permiten comprender el perfil clínico y el comportamiento de la enfermedad constituyendo un pilar fundamental para la estratificación del riesgo.

Tabla 8 Estadificación de riesgo EMR al final de inducción

n=112		Estadificación de riesgo			Total
		Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto	
EMR al final de la Inducción	Detectable (%)	5 (4,5%)	6 (5,4%)	4 (3,6%)	15 (13,4%)
	No Detectable (%)	18 (16,1%)	29 (25,9%)	5 (4,5%)	52 (46,4%)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

En la estadificación de riesgo de acuerdo a la EMR al final de la inducción evidenció que los pacientes con riesgo intermedio y bajo alcanzaron un EMR no detectable y remisión completa, seguido del grupo de bajo alto presentaron EMR detectable y eventos adversos.

Tabla 9 Estadificación de riesgo y resultados al final de la inducción

n=112		Estadificación de riesgo			Total
		Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto	
Resultado de la quimioterapia de inducción	Remisión Completa (%)	18 (16,1%)	29 (25,9%)	5 (4,5%)	52 (46,4%)
	No Respuesta	5 (4,5%)	5 (4,5%)	3 (2,7%)	13 (11,6%)
	Respuesta Deficiente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)
	Transferido	7 (6,3%)	14 (12,5%)	3 (2,7%)	24 (21,4%)
	Fallece durante la inducción	1 (0,9%)	18 (16,1%)	3 (2,7%)	22 (19,6%)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Para describir la enfermedad mínima residual (EMR), los resultados de quimioterapia de inducción de los pacientes pediátricos que presentan alteraciones citogenéticas y moleculares se presenta una tabla de contingencia y correlacionarlos según su tipología y riesgo

Tabla 10 EMR al final de la inducción en relación a las alteraciones citogenéticas

		EMR al final de la Inducción	
		NO DETECTABLE	DETECTABLE
Tipología de alteraciones citogenéticas	Normal (%)	50 (70,4%)	14 (19,7%)
	Hiperdiploidía	1 (1,4%)	0 (0%)

	Hipodiploidía	1 (1,4%)	0 (0%)
Total		52 (73,2)	14 (19,7%)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Dentro del análisis se realizó la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) y Tipología de alteraciones citogenéticas, se observó que los pacientes con cariotipo normal presentaron EMR no detectable (n=50), por otro lado, solo en 14 casos mostraron EMR detectable. Los casos de hiperdiploidía e hipodiploidía fueron poco frecuentes y no detectable.

Tabla 11 EMR al final de la inducción en relación a las alteraciones moleculares

		EMR al final de la Inducción		Total
		NO DETECTABLE	DETECTABLE	
Tipología de alteraciones moleculares	Ningún defecto detectado	45 (63,4%)	11 (15,5%)	60 (84,5%)
	t (1.19)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,4%)
	t (12.21) GEN ETV6 - RUNX1	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,4%)
	t(4;11)	1 (1,4%)	0 (0%)	1 (1,4%)
	t(9;22)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	8 (11,3%)
Total		52 (73,2%)	14 (19,7%)	71 (100%)

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

la EMR al final de la inducción de acuerdo a la tipología de las alteraciones moleculares, una gran representación presentó EMR no detectable (n=45) indicando una buena respuesta, sin embargo la t(9;22) demostró mayor frecuencia de EMR detectable (n=3) y en 4 casos se observó EMR no detectable.

Tabla 12 Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	688,143 ^a	90	,000
Razón de verosimilitud	348,316	90	,000
Asociación lineal por lineal	1,884	1	,170
N de casos válidos	112		

a. 105 casillas (95,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,01.

Elaborado por: Cruz Oña Verónica Grace

Análisis e interpretación

Se evaluó la asociación entre los grupos de riesgo citogenético-molecular y la respuesta a la quimioterapia de inducción, medida mediante enfermedad mínima residual al final de la fase de inducción. El análisis de X^2 de Pearson reflejó una asociación estadísticamente significativa entre la EMR y los resultados de la quimioterapia de inducción ($X^2=688,143^a$; $p=,000$) afirmando que se relaciona de manera directa con la evolución clínica.

6. DISCUSIÓN

De acuerdo a las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en la investigación se observó que la LLA aparece desde edades tempranas, especialmente se presentó en el grupo etario de 0 a 4 años, con mayor predominio en hombres. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Meléndez et al.,¹¹ y lo referido por Cedeño y Pozo¹² quienes describieron mayor incidencia en pacientes varones y menores de 5 años, sin embargo, no se analizó el origen de procedencia de los pacientes, siendo en este estudio en mayor proporción de áreas urbanas, sin embargo, cabe resaltar que una gran proporción fueron de zonas rurales, este dato es relevante para el diseño de políticas públicas donde los accesos a servicios sanitarios son limitados. Se identificó que la LLA de estirpe B fue más predominante en la población analizada guardando similitud con los estudios de Meléndez et al.,¹¹ y Calvo et al.,¹⁷ que reportaron como el Inmunofenotipo con mayor frecuencia.

En relación a las complicaciones más relevantes se encontraron casos de toxicidad hematológica, infecciones, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de lisis tumoral y mortalidad. De acuerdo a las alteraciones citogenéticas, la proporción más significativa fue el cariotipo normal en cerca del 60% de los pacientes similar a lo descrito por Calvo et al.,¹⁷ y¹⁸ quienes reportaron en sus estudios un número considerables de pacientes sin alteraciones específicas. En el análisis se encontró que la hipodiploidía y la hiperdiploidía se presentaron en menor frecuencia, pero estuvieron asociadas a grupos con riesgo alto, este hallazgo coincide con Cedeño y Pozo¹² y Yu et al.,¹⁶ quienes destacan estas alteraciones como marcadores de pronóstico desfavorable.

Desde el punto de vista de las alteraciones moleculares, la translocación t(9;22) (BCR-ABL1) fue la más frecuente en la población analizada, identificándose en 11.3% de casos, lo que la convierte en la alteración molecular de mayor impacto clínico en este estudio. Este hallazgo adquiere especial relevancia al compararlo con lo reportado por Balderrama¹⁸ y Yu et al.¹⁶, quienes describen una menor proporción de esta translocación en sus series, aunque coinciden en señalarla como un marcador de alto riesgo, mala respuesta terapéutica y mayor mortalidad. La presencia predominante de la t(9;22) en nuestra cohorte podría explicar la mayor carga de desenlaces desfavorables observados durante la fase de inducción,

reafirmando su papel como una de las alteraciones genómicas con mayor impacto pronóstico en la LLA pediátrica.

Asimismo, la identificación de la t(9;22) en estos pacientes se asoció de manera significativa con la persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción y con una respuesta subóptima a la quimioterapia inicial, lo cual concuerda con lo descrito por Chang et al.¹³ y Shen et al.¹⁵, quienes evidencian que las alteraciones genéticas de alto riesgo, particularmente el BCR-ABL1, se relacionan con mayor probabilidad de EMR positiva y necesidad de intensificación terapéutica. En comparación con otras alteraciones moleculares menos frecuentes identificadas en este estudio, como la t(12;21) ETV6-RUNX1 y la t(1;19) E2A-PBX1, la t(9;22) mostró un impacto claramente más desfavorable, reforzando la necesidad de su detección temprana e integración sistemática en los esquemas de estratificación del riesgo para optimizar la toma de decisiones terapéuticas.

La evaluación de la EMR al final de la inducción demostró que la remisión completa estuvo asociada con la EMR no detectable. Se refuerzan estos hallazgos con lo señalado en otras investigaciones como la de Mai et al.,¹⁹ y Chen et al., (20) quienes afirman que la EMR es un marcador de supervivencia con mayor poder predictivo que los análisis citogenéticos tradicionales reforzando su utilidad como herramienta clave para la práctica clínica.

La asociación estadística entre la EMR y los resultados de la quimioterapia de inducción ($X^2= 688,143a$; $p=,000$) confirmando que la respuesta al tratamiento está influenciada por el perfil citogenético y molecular, además de la estadificación del riesgo, concordando con Chang et al.,¹³ y Shen et al.,¹⁵ quienes reportaron una asociación directa entre alteraciones genómicas, mayor riesgo y persistencia de EMR.

En la estadificación de riesgo asociada a la EMR y los resultados de la quimioterapia en fase de inducción, permitieron identificar un predominio del grupo de riesgo intermedio guardando similitud con los hallazgos de las investigaciones de Calvo et al.,¹⁷ y Balderrama,¹⁸ cabe resaltar una diferencia encontrada con los autores mencionados, los desenlaces desfavorables y los fallecidos durante la inducción en grupos de riesgo intermedio y alto,

evidencia la heterogeneidad de la LLA y afirma la necesidad de la evaluación profunda que incorpore variables clínicas, citogenéticas, moleculares y de respuesta temprana.

7. CONCLUSIONES

Con base a los resultados de la investigación para determinar si existe asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y la enfermedad mínima residual al final de la inducción administrada en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, período 2021 – 2024 se concluye que:

- La población pediátrica con diagnóstico de LLA predominó en el grupo de 0 a 4 años, con porcentaje mayor en varones y de origen urbano, siendo la LLA de estirpe B la más frecuente.
- Las comorbilidades más relevantes fueron la desnutrición, obesidad, cardiopatías, Síndrome de Down, asma y déficit intelectual. Dentro de las complicaciones más frecuentes durante la quimioterapia en fase de inducción se observó toxicidad hematológica en mayor frecuencia.
- Aunque la mayoría de los pacientes no presentó alteraciones citogenéticas y moleculares, la identificación específica de anomalías como la t(9;22), la hipodiploidía y otras traslocaciones se asociaron con mayor riesgo y desenlaces clínicos desfavorables.
- En los pacientes con LLA tuvieron un porcentaje significativo hiperleucocitario, es fundamental caracterizar el recuento inicial para identificar el perfil citogenético y molecular de paciente, esto permite una evaluación más precisa y favorece el abordaje terapéutico.
- La EMR al final de la inducción evidencio que la EMR negativa se relaciona con la remisión completa, mientras que, la EMR positiva se asocia con mala respuesta, esto confirma su utilidad como marcador pronóstico.
- Se acepta la hipótesis alterna y se rechaza la hipótesis nula, debido a que el nivel de significancia estadística ($p=0.000$) evidencia que los pacientes pediátricos estudiados presentan alteraciones citogenéticas y moleculares relacionadas con la recaída o mala respuesta a la quimioterapia de inducción para la Leucemia Linfoblástica Aguda.

8. RECOMENDACIONES

La investigación presentada representa un relevante aporte para el conocimiento científico actual sobre la LLA en la población pediátrica integrada de forma sistemática herramientas de análisis citogenético y moleculares como predictores de respuesta en la quimioterapia de inducción. Los hallazgos principales demostraron que determinados subgrupos genéticos tienen una probabilidad menor de alcanzar una remisión completa al finalizar la inducción, esto se refleja en la persistencia de EMR confirmando la asociación con una desfavorable respuesta terapéutica. Se sugieren futuras líneas de investigaciones que aborden otras variables a fin de identificar patrones para el perfil clínico de los pacientes.

Un aspecto relevante de los resultados es que se demostró que la identificación temprana de alteraciones genéticas permite una estratificación precisa de riesgo desde la fase inicial del tratamiento. En ese sentido, la EMR no solo se considera un marcador pronóstico, sino que se convierte en una herramienta fundamental para la toma de decisiones clínicas. Los pacientes con mala respuesta a la quimioterapia de inducción asociada a alteraciones genéticas de alto riesgo no pueden continuar con la fase de consolidación requiriendo un cambio oportuno hacia otros esquemas para controlar la enfermedad y minimizar el riesgo de recaída.

Es necesario señalar como limitación del estudio, la falta de estudios actualizados para contextualizar el problema a la realidad local esto no permite hacer un análisis comparativo con datos de poblaciones similares. En conjunto, los hallazgos demuestran la importancia de la caracterización citogenética y molecular en el manejo de la LLA, sin embargo, se sugieren futuras líneas de investigación que incorporen otras variables para ampliar la evidencia científica.

8. Referencias bibliográficas

1. Pieckenstainer I. Factores de riesgo y sintomatología de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos del Hospital de Niños Zona Norte Roberto Carra de la ciudad de Rosario durante el periodo 2022- 2023. 2024 [citado 27 de enero de 2026]; Disponible en: <https://repositorio.uai.edu.ar/handle/123456789/3248>
2. Sanabria-Calvo MM, Esquivel-González J, Soto-Herrera G, Acuña-Navas MJ, Rodríguez-Rodríguez C, Sanabria-Calvo MM, et al. Radioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda: experiencia de 9 años. *Acta Médica Costarric.* diciembre de 2022;64(4):48-54.
3. Verdezoto Unda SD, Estrella Cahueñas BM, Robles Aguirre RS, Verdezoto Unda SD, Estrella Cahueñas BM, Robles Aguirre RS. Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática. *Rev Eugenio Espejo.* abril de 2023;17(1):78-97.
4. Sanchez GB, Sánchez KL, Santana HG. Alteraciones citogenómicas en pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoblástica aguda de células B. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 9 de octubre de 2024 [citado 27 de enero de 2026];40. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2007>
5. Dolores Tafur-Hoyos BA, Katherine Burga-Guevara D, Sánchez-Neira C, Hugo DíazSilva V. Diferimiento y recaída post quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional de Lambayeque. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 1 de enero de 2022;15(1):81.
6. Chicaiza RGZ, Freire JDB, Vásquez MCÁ, Argel OH. Leucemia linfoblastica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. *RECIAMUC.* 14 de marzo de 2024;8(1):559-68.
7. Ramos-Peñañiel CO, Martínez-Murillo C, Pérez-Sámano D, Terreros-Palacios C, Gallardo-Rodríguez AG, Olarte-Carrillo I, et al. Opciones para el tratamiento de la recaída en leucemia linfoblástica aguda. Revisión de tema. *Medicas UIS.* abril de 2024;37(1):95-109.
8. Albarracín BIG, Salvatierra TJS, Sánchez MBE, Masaquiza LES. Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda. *RECIAMUC.* 4 de abril de 2024;8(1):789-98.
9. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett.* julio de 2020;20(1):448-54.
10. O'Connor D, Demeulemeester J, Conde L, Kirkwood A, Fung K, Papaleonidopoulou F, et al. The Clinicogenomic Landscape of Induction Failure in Childhood and Young Adult

T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de julio de 2023;41(19):3545-56.

11. Garcia IM, Meza EA, Cabada CP, Vallejo DFO, Meléndez REG, Medina DMC. Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños en el Hospital Pediátrico de Sinaloa en el periodo 2017-2021. *Med E Investig Univ Autónoma Estado México*. 30 de mayo de 2023;11(1):6-14.
12. Cedeño MC, Pozo CC. Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños: análisis citogenético y valor pronóstico [Internet]. [Manabi, Ecuador]: Universidad Estatal del Sur de Manabi; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/3157/1/MENDOZA%20CEDE%20%91O%20MERCEDES%20CECIBEL-%20POZO%20RAMIREZ%20CAROLINA%20CECIBEL-%20PREVALENCIA%20DE%20LEUCEMIA%20LINFOBLASTICA%20AGUDA%20EN%20NI%20%91OS%20%20ANALISIS%20CITOGENETICO%20Y%20VALOR%20PRONOSTICO.pdf>
13. Chang TC, Chen W, Qu C, Cheng Z, Hedges D, Elsayed A, et al. Genomic Determinants of Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de octubre de 2024;42(29):3491-503.
14. Tran TH, Langlois S, Meloche C, Caron M, Saint-Onge P, Rouette A, et al. Wholetranscriptome analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report from the DFCl ALL Consortium Protocol 16-001. *Blood Adv*. 22 de febrero de 2022;6(4):1329-41.
15. Shen D, Liu L, Xu X, Song H, Zhang J, Xu W, et al. Spectrum and clinical features of gene mutations in Chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia. *BMC Pediatr*. 4 de febrero de 2023;23(1):62.
16. Yu CH, Wu G, Chang CC, Jou ST, Lu MY, Lin KH, et al. Sequential Approach to Improve the Molecular Classification of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Mol Diagn JMD*. noviembre de 2022;24(11):1195-206.
17. Calvo-Álvarez JC, Moreno-García DJ, Tamayo G, Fox-Quintana JE, Gómez-Lopera N, Vásquez-Palacio G de J. Evaluación preliminar del perfil genético de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda (LLA) en la población colombiana. *Iatreia* [Internet]. 27 de octubre de 2023 [citado 29 de enero de 2026];36(2-S). Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/354363>
18. Balderrama Valenzuela Ar. Análisis de sobrevida en pacientes con leucemia linfoblástica aguda según la estratificación del riesgo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua del año 2022 AL 2024 [Internet] [other]. Universidad Autónoma de Chihuahua; 2025 [citado 30 de enero de 2026]. Disponible en: <http://repositorio.uach.mx/848/>

19. Mai H, Li Q, Wang G, Wang Y, Liu S, Tang X, et al. Clinical application of next generation sequencing-based monitoring of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. julio de 2023;149(7):3259-66.
20. Chen H, Gu M, Liang J, Song H, Zhang J, Xu W, et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing of different immunoglobulin gene rearrangements in pediatric B-ALL. *Nat Commun*. 17 de noviembre de 2023;14(1):7468.
21. Bedics G, Egyed B, Kotmayer L, Benard-Slagter A, de Groot K, Bekő A, et al. PersonALL: a genetic scoring guide for personalized risk assessment in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer*. agosto de 2023;129(3):455-65.
22. Silva GLC da, Almeida HCR de, Silveira MMF da, Sobral APV. Perfil clínicoepidemiológico de pacientes pediátricos de um centro de oncohematologia de Pernambuco. *Rev Ciênc Plur*. 27 de abril de 2023;9(1):1-13.
23. Gripp IM, Nacari ALF janetti, Faria IL de, Freitas JPB, Maciel JBS, Coutinho MCC, et al. Leucemia Linfoblástica Aguda em Pediatria: Epidemiologia, diagnóstico, terapiasalvo e desafios no tratamento. *Braz J Health Rev*. 10 de diciembre de 2024;7(9):e75785e75785.
24. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Sociedad Americana Contra El Cáncer [Internet]. 2025 [citado 29 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/quienessomos/mas-sobre-quienes-somos/datos-sobre-la-sociedad-americana-contra-elcancer.html>
25. Ecuador implementará protocolo para tratamiento de cáncer infantil – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 29 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-implementara-protocolo-para-tratamiento-de-cancerinfantil/>
26. Valdez-Garibay B, Sosa-Bustamante GP, González AP, Linares-Segovia B, MartínezVillegas O, Reyes-Sosa AM, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reseña histórica. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 1 de julio de 2025;63(4):e6552-e6552.
27. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. enero de 2023;482(1):11-26.
28. Davis K, Sheikh T, Aggarwal N. Emerging molecular subtypes and therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol*. mayo de 2023;40(3):202-15.
29. Padilla A, Correa M. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Univ Anáhuac Querétaro*. 2022;1-5.

30. Chicaiza RGZ, Freire JDB, Vásquez MCÁ, Argel OH. Leucemia linfoblástica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. RECIAMUC. 14 de marzo de 2024;8(1):559-68.
31. Sanchez GB, Sánchez KL, Santana HG. Alteraciones citogenómicas en pacientes pediátricos cubanos con leucemia linfoblástica aguda de células B. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 9 de octubre de 2024 [citado 29 de enero de 2026];40. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2007>
32. Molina O, Bataller A, Thampi N, Ribera J, Granada I, Velasco P, et al. Near-Haploidy and Low-Hypodiploidy in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: When Less Is Too Much. Cancers. 22 de diciembre de 2021;14(1):32.
33. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, Shi L, Pounds S, Pei D, et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. septiembre de 2022;54(9):1376-89.
34. Pagliaro L, Chen SJ, Herranz D, Mecucci C, Harrison CJ, Mullighan CG, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Dis Primer. 13 de junio de 2024;10(1):41.
35. López Benet C, Sirera Pérez R, Such Taboada E, Biotecnología UP de VD de BD de, Natural UP de VETS de IA y del MNETS d'Enginyeria A i del M. Empleo del Mapeo Óptico del Genoma para la caracterización citogenética de pacientes infantiles con leucemia linfoblástica aguda tipo B. FAO AGRIS - Int Syst Agric Sci Technol [Internet]. 2024 [citado 29 de enero de 2026]; Disponible en: <https://agris.fao.org/search/en/providers/125048/records/67488b526b7cc10eeb5ac974>
36. Pico Sánchez DF, Rosero Freire DA. From Microscopy to Genetic Sequencing: The Evolution of Diagnostic Techniques for Acute Lymphoblastic Leukemia. BioNatura J. 15 de marzo de 2025;2(1):21.
37. Cuba Rodríguez V, Sánchez Carreño ZM. Factores inmunofenotípicos y citogenético - moleculares asociado la Sobrevida global a 3 años de los pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda. Univ Peru Cienc Apl UPC [Internet]. 19 de febrero de 2024 [citado 29 de enero de 2026]; Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/673006>
38. Sánchez Pinto F, Manassero G, Correa Guerrero MC, Romero Guerra GF, Fuentes Vera J. Frecuencia de los genes de fusión BCR-ABL1, E2A-PBX1, MLL-AF4, y TEL-AML1 con leucemia linfoblástica aguda de células B. Rev Peru Cienc Salud. 2023;5(1):7-15.
39. Gogoi MP, Das P, Das N, Das S, Narula G, Trehan A, et al. Risk stratified treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre observational study from India. Lancet Reg Health - Southeast Asia [Internet]. 1 de junio de 2025 [citado 29 de enero de 2026];37. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lansea/article/PIIS27723682\(25\)00064-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lansea/article/PIIS27723682(25)00064-2/fulltext)
40. Pölönen P, Mullighan CG, Teachey DT. Classification and risk stratification in T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood. 3 de abril de 2025;145(14):1464-74.

41. Adomako J, Jiménez-Camacho KE, Correa-Lara MVM, Núñez-Enriquez JC, Schnoor M. Acute lymphoblastic leukemia relapse: biomarkers, hopes, and challenges. *Trends Mol Med*. noviembre de 2025;31(11):1032-46.
42. Albarracín BIG, Salvatierra TJS, Sánchez MBE, Masaquiza LES. Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda. *RECIAMUC*. 4 de abril de 2024;8(1):789-98.
43. Shen X, Ma J, Chan Y, Li R. Sentinel and Networked Symptoms During Remission Induction Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia Children. *Cancer Nurs*. 31 de marzo de 2025;
44. Moraes J, Magalhães-Gama F, Silva F, mas B, Araújo N, Hanna F, et al. Avaliação do perfil de anafilotoxinas em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células b submetidos à quimioterapia de remissão. *Hematol Transfus Cell Ther*. 1 de octubre de 2022;44:S340-1.
45. Magalhães-Gama F, Silvestrini M, Neves J, Moraes J, Hanna F, Pontes G, et al. Caracterização do perfil de microvesículas circulantes em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células b submetidos à quimioterapia de remissão. *Hematol Transfus Cell Ther*. 1 de octubre de 2022;44:S332.
46. Jin S, Chang M, Feng L, Hao Y, Li W, Zhou Y, et al. PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in supporting neutrophil recovery after induction chemotherapy for patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. febrero de 2025;104(2):1039-46.
47. Ulloa Peregrina J de J. Características de sobrevida posterior a quimioterapia con esquema HyperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en un Hospital General. enero de 2024 [citado 29 de enero de 2026]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/21142>
48. Burke MJ, Ziegler DS, Bautista F, Attarbaschi A, Gore L, Locatelli F, et al. Phase 1b study of carfilzomib with induction chemotherapy in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. diciembre de 2022;69(12):e29999.
49. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 16 de marzo de 2023;16(1):22.
50. Samudio A, Sánchez G, Riveros A. Pautas de tratamiento para pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico en Bolivia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela. Universidad Nacional de Asunción Departamento de Hemato - Oncología Pediátrica (HOPE). 2024;

Anexos

Anexo 1

Clasificación de riesgo

Clasificación de riesgo	BAJO (RB)	INTERMEDIO (RI)	ALTO (RA)
Edad al momento del diagnóstico	1 a 9,9 años	< 1 año de edad ≥ 10 años de edad	
Recuento inicial de glóbulos blancos (WBC)*	< 50 000/ μ L	≥ 50 000/ μ L	
SNC3 ≥ 5 WBC/ μ L con blastos Parálisis de nervio(s) craneal(es) Compromiso ocular/cerebral	NO	SÍ	
Enfermedad testicular evidente	NO	SÍ	
Inmunofenotipo B T	SÍ NO	SÍ SÍ	
Índice de ADN (DI)	≥ 1,16	< 0,95	
Citogenética **ETV6-RUNX1 t(12;21) ** > 50 crom / DI ≥ 1,16 BCR-ABL / t(9;22) Fusión MLL / t(4;11) <i>TCF3-PBX1</i> / t(1;19) < 44 crom/ DI < 0,95 t(17;19) iAMP21	SÍ SÍ NO NO NO NO NO NO	 SÍ SÍ SÍ SÍ SÍ SÍ	
Respuesta según la morfología Médula ósea M2/M3 en el Día 15 (D15) Médula ósea M2 en el Día 29 (D29)	NO NO	SÍ SÍ	Médula ósea M3 en el D29 o Aumento de blastos después del D29

Respuesta según EMR			
D15 $\geq 1\%$	NO	SÍ	D29 EMR $\geq 1\%$
D29 $\geq 0,01\%$	NO	SÍ	o Aumento de blastos después del D29

WBC INICIAL*: El primer recuento de glóbulos blancos (WBC) en la institución que lleva a cabo el tratamiento, o el WBC previo al suministro endovenoso de fluidos, las transfusiones o a la administración de esteroides, lo que sea mayor.

Las variables sombreadas en verde son las básicas necesarias para realizar la clasificación de riesgo. Sin embargo, si se dispone de citogenética, las características citogenéticas determinarán la asignación de riesgo, tal como lo hará la EMR para la evaluación de la respuesta. Cuando se disponga del Índice de ADN (DI) y de estudios genéticos/moleculares, **la hiperdiploidía y el ETV6-RUNX1 guiarán la clasificación de riesgo independientemente de la edad y el WBC, SOLO si se dispone de EMR. En las instituciones donde no se dispone de EMR, la hiperdiploidía y el ETV6-RUNX1 no modificarán la (reducirán) la asignación del riesgo. Samudio A y Riveros A (2024)⁵⁰.

Anexo 2

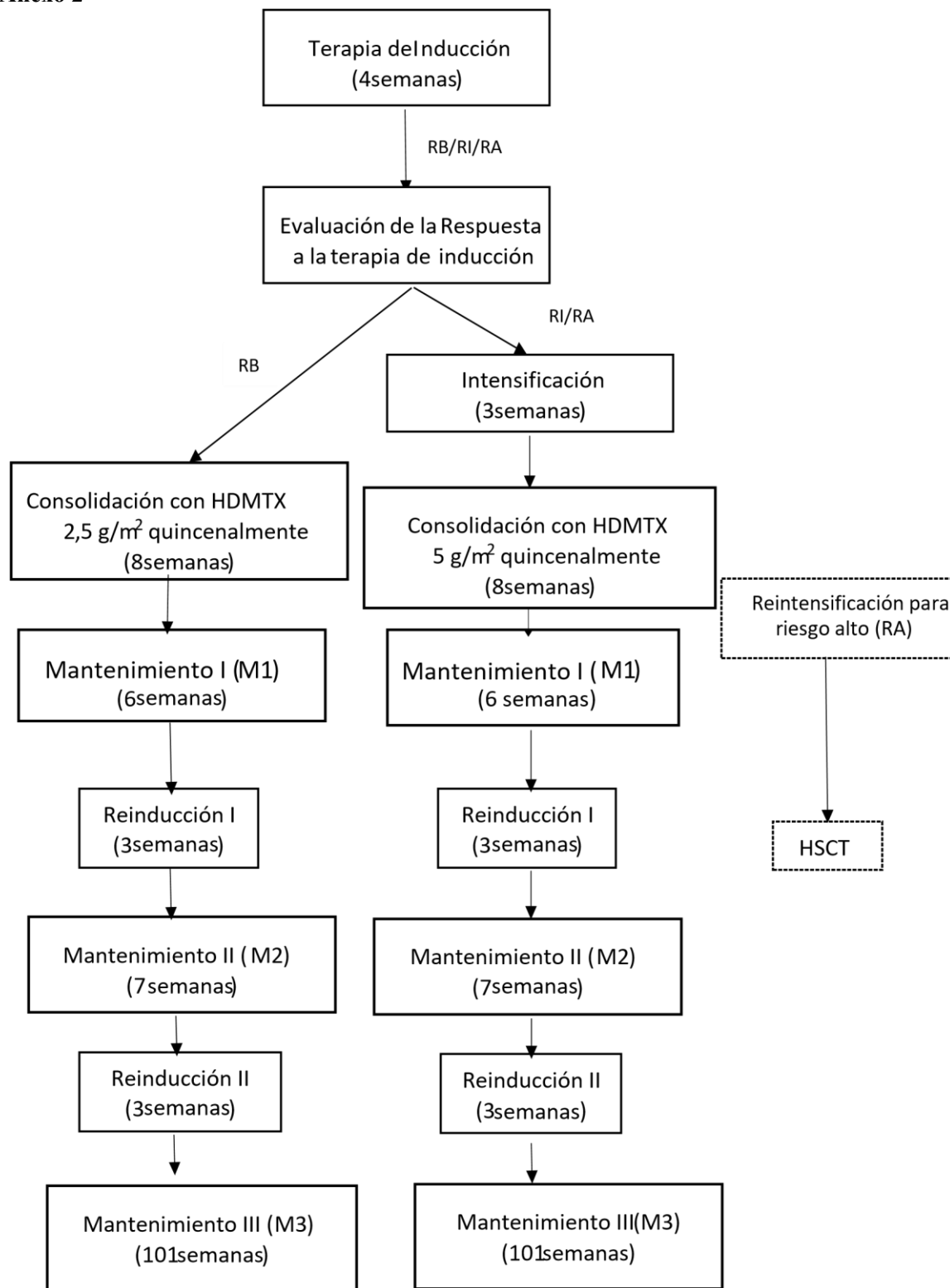


Figura 3. Enfoque terapéutico recomendado utilizando el esquema general POLA LLA00
Fuente: Samudio A y Riveros A (2024)⁵⁰

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Cruz Oña Verónica Grace**, con C.C: # **09273145676**, autora del trabajo de titulación: **“Correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y los resultados de la quimioterapia de inducción. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, período 2021 – 2024”**, previo a la obtención del título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**, en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 3 de febrero de 2026



f. _____

Nombre: Verónica Grace Cruz Oña
0927314567

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Correlación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y los resultados de la quimioterapia de inducción. Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, período 2021 – 2024		
AUTOR(ES)	Verónica Grace Cruz Oña		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Diana Estefania Bonilla Gaona		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Pediatria		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría.		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	3 de febrero de 2026	No. DE PÁGINAS:	52
ÁREAS TEMÁTICAS:	Alteraciones citogenéticas y moleculares		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Leucemia Linfoblástica Aguda, Enfermedad Mínima Residual, Alteraciones Citogenéticas, Alteraciones Moleculares, Quimioterapia de Inducción		

RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras) La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica y presenta una marcada heterogeneidad biológica. La identificación de alteraciones citogenéticas y moleculares, junto con la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR), constituye un elemento clave para la estratificación del riesgo y la predicción de la respuesta a la quimioterapia de inducción, permitiendo optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar el pronóstico. Objetivo: determinar si existe asociación entre las alteraciones citogenéticas y moleculares de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda y la enfermedad mínima residual al final de la inducción administrada en el Hospital Francisco de Icaza Bustamante durante el periodo 2021 – 2024. Metodología: Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA. Se analizaron variables sociodemográficas, inmunofenotípicas, citogenéticas, moleculares y la EMR al final de la inducción. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva y pruebas de asociación mediante chi-cuadrado, considerando un nivel de significancia de $p < 0,05$. Resultados: la LLA B común fue el subtipo predominante. La mayoría de los pacientes no presentó alteraciones citogenéticas o moleculares; sin embargo, la presencia de anomalías específicas se asoció a grupos de mayor riesgo. La EMR no detectable se relacionó significativamente con remisión completa, mientras que la EMR positiva se asoció con mala respuesta a la inducción, recaída temprana y mayor mortalidad ($p < 0,001$). Conclusiones: Las alteraciones citogenéticas y moleculares influyen de manera significativa en la respuesta a la quimioterapia de inducción en la LLA pediátrica. La EMR se consolida como un marcador pronóstico fundamental para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas personalizadas.

ADJUNTO PDF:	☒ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593967975289	E-mail: gracecruz17@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Chimbo Jiménez Mercedes Margarita	
	Teléfono: +593985817497	
	E-mail: mercedes.chimbo.@cu.ucsg.edu.ec	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	