



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de  
Leucemias Linfoides

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en  
Laboratorio Clínico**

**Autores:**

Ochoa Espín María Belén  
Villalva Valencia Marilyn Alejandra

**Tutor:**

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

**Riobamba, Ecuador, 2024.**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, María Belén Ochoa Espín con cédula de ciudadanía 1805131131 y Marilyn Alejandra Villalva Valencia con cédula de ciudadanía 1805083134 autoras del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 19 de enero de 2023.



María Belén Ochoa Espín

C.I: 1805131131



Marilyn Alejandra Villalva Valencia

C.I: 1805083134

## DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Mercedes Aida Balladares Saltos catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides bajo la autoría de María Belén Ochoa Espín; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 16 días del mes de noviembre de 2023.



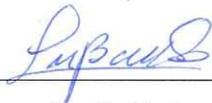
Mgs. Mercedes Balladares Saltos

C.I: 180194990-8

## DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Mercedes Aida Balladares Saltos catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides bajo la autoría de Marilyn Alejandra Villalva Valencia; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 16 días del mes de noviembre de 2023.



---

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

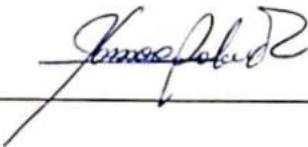
C.I: 180194990-8

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides presentado por María Belén Ochoa Espín con cédula de ciudadanía número 1805131131 y Marilyn Alejandra Villalva Valencia con cédula de ciudadanía número 1805083134 bajo la tutoría de la Mgs. Mercedes Aida Balladares Saltos certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el 19 de enero 2024.

Mgs. Ximena Robalino Flores.  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

Mgs. Eliana Martínez Durán.  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---

Mgs. Iván Peñafiel Méndez.  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



---



# CERTIFICACIÓN

Que, **OCHOA ESPÍN MARÍA BELÉN** con CC: **1805131131**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS LINFOIDES**", cumple con el **1 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 27 de diciembre de 2023

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
**TUTOR(A)**



# CERTIFICACIÓN

Que, **VILLALVA VALENCIA MARILYN ALEJANDRA** con CC: **1805083134**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS LINFOIDES**", cumple con el **1 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 27 de diciembre de 2023

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
**TUTOR(A)**

## DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi padre celestial, el que se encuentra incondicionalmente en cada paso que doy. A mis padres por enseñarme valores y ser mi pilar fundamental en todo momento, ser mi mayor inspiración. A mis hermanos Gabriel, Leslie y Yamileth que han estado ahí en cada momento para no rendirme, han sido siempre esas personas que te brindan una palabra de aliento para seguir adelante. A toda mi familia por depositar su confianza en mí y en mis proyectos. Y finalmente, a mis abuelitas por ser personas que me han ofrecido su amor, y paciencia.

*Villalva Marilyn*

Dedico la elaboración de este proyecto de investigación a Dios, quien junto a mi padre amado Ricardo Ochoa desde el cielo me han bendecido y dado fortaleza en momentos de debilidad guiándome a cumplir con cada uno de mis propósitos planteados a futuro. A mi gran madre, Corina Espín por su apoyo no solo económico sino también emocional, por su paciencia, amor inmenso e incondicional que me dieron la fuerza y sabiduría para enfrentar cada uno de los problemas que se me han presentado a lo largo de mi etapa de formación. De la misma manera a mis hermanos quienes con su apoyo y aliento me han enseñado a mantenerme a paso firme hacia el cumplimiento de cada una de mis metas; juntos con su esfuerzo y sacrificio en todos los años que he pasado fuera de mi ciudad de origen, me han permitido llegar a cumplir hoy una meta más y convertirme en lo que ahora soy. A todas las personas que considero especiales en mi vida y que me acompañaron en toda esta etapa, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano.

*Ochoa Belén*

## AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios por regalarme salud y poder realizar este trabajo, por regalarme fortaleza y esperanza en aquellos momentos difíciles. Quiero agradecer a mis padres: Lorena y Gabriel por ser quienes me apoyan incondicionalmente en cada paso que doy, por confiar en la hija que formaron, por cada consejo, palabra y ejemplo que me ayudaron para ser la mujer que ahora soy. A mis hermanos por ser mi ejemplo a seguir, y mi inspiración para lograr mis metas. Finalmente, gracias a mis docentes de la Universidad Nacional de Chimborazo, por compartirme sus conocimientos y enseñarme en toda mi carrera universitaria.

*Villalva Marilyn*

Agradezco a Dios por la sabiduría y fortaleza que me ha dado para mantenerme firme en mi día a día; a mis padres amados que fueron mi motor de impulso para no desistir ante las adversidades presentadas a lo largo de mi carrera universitaria. También un agradecimiento especial a mi querida Universidad Nacional de Chimborazo por haberme permitido formarme en ella adquiriendo una educación integral en el ámbito académico, profesional y moral. A mis amigos y compañeros quienes con sus conocimientos y apoyo han sido mi guía a través para poder cumplir las metas que quiero alcanzar. A mi pareja por ayudarme en el proceso, y en este poco tiempo convertirse en mi compañía y apoyo incondicional en todo momento. Finalmente, a cada maestro que hizo parte de este proceso integral de formación y que de una u otra manera me brindaron su apoyo en todo mi proceso de formación profesional.

*Ochoa Belén*

# ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	19
Cáncer.....	19
Leucemia.....	19
Leucemia linfocítica aguda.....	22
Clasificación de la leucemia linfocítica aguda (LLA).....	22
Características clínicas de la LLA.....	23
Leucemia linfocítica crónica.....	24
Características clínicas de la LLC.....	25
Diagnóstico de las leucemias.....	26
Examen físico.....	26
Recuento sanguíneo completo (RSC) con diferencial.....	27
Extensión de sangre periférica.....	27
Aspiración y biopsia de médula ósea.....	28
Punción lumbar.....	29
Inmunohistoquímica.....	29
Pruebas genéticas moleculares.....	30
Hibridación fluorescente in situ (FISH).....	30
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	30
Pruebas complementarias.....	30
Radiografía de tórax.....	30
Tomografía computarizada (TC O TAC).....	31
Resonancia magnética (RM).....	31
Ecografía (Ultrasonido).....	31
Tratamiento de las leucemias.....	31
Terapia dirigida.....	32
Quimioterapia.....	32
Radioterapia.....	33
Trasplante de células madre.....	33
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	34
Tipo de investigación.....	34

Técnicas de recolección de datos .....	34
Técnicas y procedimientos .....	36
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....	49
BIBLIOGRAFÍA .....	50

### ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1:</b> CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOIDES .....	22
<b>Tabla 2</b> MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EDAD DE RIESGO DE LAS LEUCEMIAS LINFOIDES.....	38
<b>Tabla 3</b> ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS DE LAS LEUCEMIAS LINFOIDES .....	41
<b>Tabla 4</b> RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS LINFOIDES.....	45

### ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> CÉLULAS BLÁSTICAS. ....	28
<b>FIGURA 2:</b> CÉLULAS LINFOBLÁSTICAS FRENTE A LINFOCITOS NORMALES.	28

## RESUMEN

El presente trabajo está basado en una revisión bibliográfica sobre el diagnóstico de las leucemias de tipo linfoide ocasionadas por un defecto en la producción de las células sanguíneas de la médula ósea. El objetivo de esta investigación fue especificar las características clínicas y pruebas de laboratorio a través de investigaciones científicas para el diagnóstico de Leucemias Linfoides. Dentro de las pruebas estudiadas estaba el hemograma, la extensión sanguínea, biopsia de la médula ósea o punción lumbar y pruebas moleculares como la hibridación fluorescente in situ y la reacción en cadena de la polimerasa. Este trabajo fue de tipo descriptivo, con un diseño documental y no experimental, de carácter transversal y de tipo retrospectivo. La información fue obtenida de diferentes bases de datos científicas, con una población conformada por 50 artículos en donde se aplicó criterios de inclusión y exclusión obteniendo una muestra de 31 artículos científicos. En los resultados se evidenció manifestaciones clínicas como anemia, cefalea, hepatoesplenomegalia, fiebre y astenia que eran las más características; en las pruebas como el hemograma, la hemoglobina y plaquetas presentaron valores alterados, en la extensión sanguínea se evidenciaba la presencia de linfoblastos, prolinfocitos y células maduras frágiles, y finalmente las pruebas moleculares se usaban en los estudios como un diagnóstico diferencial. En conclusión, la edad, el cuadro clínico y el tipo de células encontradas en una placa ayuda a diagnosticar, pero el uso de pruebas moleculares es indispensable para confirmar y diferenciar el tipo de leucemia.

**Palabras claves:** Leucemia linfoide, Anemia, hemograma, extensión sanguínea.

## ABSTRACT

This research study was based on a literature review for the diagnosis of lymphoid leukemias caused by a defect in the production of blood cells in the bone marrow. This research aimed to specify the clinical features and laboratory tests through scientific investigations for the diagnosis of lymphoid leukemias. Among the tests studied were haemogram, blood smear, bone marrow biopsy or lumbar puncture, and molecular tests such as fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction. This study was descriptive, with a documentary and non-experimental design, cross-sectional and retrospective. The information was obtained from different scientific databases, with a population of 50 articles in which inclusion and exclusion criteria were applied, obtaining a sample of 31 scientific articles. The results showed clinical manifestations such as anemia, headache, hepatosplenomegaly, fever, and asthenia, which were the most characteristic; tests such as hemoglobin and platelets showed altered values, blood smear showed the presence of lymphoblasts, prolymphocytes, and fragile mature cells, and finally, molecular tests were used in the studies as a differential diagnosis. In conclusion, age, clinical picture, and the type of cells found in a plaque help to diagnose, but the use of molecular tests is necessary to confirm and differentiate the type of leukemia.

**Keywords:** lymphoid leukemia, anemia, haemogram, blood smear.



Reviewed by:  
Mgs. Marco Antonio Aquino  
ENGLISH PROFESSOR  
C.C. 1753456134

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.**

En el transcurso de los años, los seres humanos han padecido trastornos que han afectado su salud, provocando dolor, sufrimiento y restringiendo su estilo y calidad de vida. El atravesar una enfermedad es tal vez el proceso más difícil que experimenta una persona y es algo que solo lo puede comprender quien lo vive. El cáncer una de las patologías más temidas a través de los años y actualmente más que un valor estadístico cuantificable es una realidad que es difícil de detectar y compromete la vida<sup>1</sup>.

El primer caso de esta enfermedad data en el año de 1827. El término "leucemia" fue usado por Rudolf Virchow, un renombrado patólogo alemán, en 1856. Él fue quien describió el anormal exceso de glóbulos blancos en pacientes con el síndrome clínico descrito por Velpeau y Bennett. Fue Mosler quien, diez años después (1879), describía la técnica para examinar la médula ósea y así dar un diagnóstico de este tipo de cáncer<sup>1</sup>.

Finalmente, en el año 1900, Naegli caracterizó los mieloblastos, que pertenecen a la estirpe celular afectada en la leucemia mieloide aguda (LMA), y dividió los tipos de leucemia en mieloides y linfoides, según el tipo de línea celular sanguínea que se viera afectada. En 1970 se confirmó que esta patología puede ser curada, y por los años 1980 y 1990 los pacientes fueron curados en torno al 70 %<sup>1</sup>. Dentro de estas puede tratarse de una aguda o crónica dependiendo de las características morfológicas y el grado de maduración celular.

El riesgo de padecer una leucemia linfocítica aguda (LLA) es mayor en los niños menores de cinco años de edad. Luego se reduce lentamente hasta la mitad de los 20 años, y vuelve a elevarse lentamente después de los 50 años de edad, pero en esta etapa es más probable que ya se trate de una leucemia linfocítica crónica (LLC)<sup>1</sup>. Las primeras investigaciones obtenidas sobre este padecimiento fueron hechas en el siglo XIX, y ahora, gracias al avance alcanzado mediante varias técnicas de inmunofenotipaje para la detección de antígenos celulares, es posible clasificarla en dos grupos muy importantes como: LLC de fenotipo B, detectada en más del 95 % de los pacientes y la de fenotipo T, presente entre el dos y cinco por ciento de los casos<sup>2</sup>.

Hasta hace muy poco era inasequible poder salvar a un niño con LLA, sin embargo, gracias al estudio de las células madres embrionarias que tienen el potencial de producir cualquiera de los más de 200 tipos de células por las que estamos conformados, actualmente ya es posible ayudar a las personas que poseen problema de salud mortal. En los niños y jóvenes el cáncer no es muy frecuente a nivel mundial y solo representa entre el 1,5 – 2% de todas las enfermedades malignas que se diagnostican por año, abarcando también las de adultos<sup>3</sup>.

La LLA es conocida como una patología de alta mortalidad más frecuente en niños con un 23 % de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años. Tiene una incidencia anual de 31 por millón. Al año 2 400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA en los Estados Unidos, sin embargo, se presenta un gran porcentaje en los de 2-3 años de edad con tasas que disminuyen a 20 por millón de menores entre 8-10 años de edad; Por razones desconocidas, la incidencia de LLA en niños blancos es mucho más alta que en los negros, es decir, casi 3 veces mayor en niños de 2-3 años blancos que negros<sup>3</sup>.

A diferencia de la anterior, la LLC es más frecuente en los sujetos caucásicos y es un poco más rara en los asiáticos. En los países occidentales su incidencia es de alrededor de 4 casos nuevos por 100 000 habitantes y por año, se presenta generalmente en grupos de edad avanzada y es la más común después de los 50 años y se ha señalado que sólo el 10 % de los enfermos tiene menos de esa edad en el momento del diagnóstico, su incidencia depende de la edad, pues aumenta de 5,2 a 30,4 casos por cada 100 000 individuos por encima de las edades de 50 y 80 años, respectivamente<sup>2</sup>.

Los tratamientos actuales están destinados a tener un control sobre la patología y no el llegar a su cura. En la LLC la indicación de iniciar tratamiento no es necesaria en casos como los subgrupos con un padecimiento indolente. Para dar un tratamiento primero debe considerarse el estado de salud general del paciente, la etapa clínica y los biomarcadores celulares y moleculares asociados con el pronóstico<sup>2</sup>.

La mayoría de autores coinciden en que varios factores como la edad y la cifra de leucocitos son las alteraciones clínicas y hematológicas más importantes, sin embargo, con el avance de la ciencia y la tecnología en los últimos años la relación con la inmunología, la citogenética y la biología molecular ha permitido definir de mejor manera los distintos

grupos de riesgo, aunque también es muy importante conocer la respuesta temprana al tratamiento vista desde diversos parámetros<sup>3</sup>.

La muerte por cánceres del sistema linfático y hematopoyético en el 2011 alcanzó porcentajes de 2,2 para leucemia linfóide (LL) colocándola en la novena posición dentro de las 10 causas de muerte más frecuentes por cáncer durante ese año en los hombres y ya para el año 2012 la mortalidad en los hombres escaló a la posición número siete con un porcentaje de 3.9 % manteniéndose dentro de los diez cánceres con más mortalidad en Ecuador en ese año en la población masculina<sup>4</sup>.

En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2014 las neoplasias del tejido hematopoyético y linfático constituyeron la causa catorce de muerte<sup>5</sup>. En el año 2016 se reportan 3.617 casos de leucemia, de todos los casos registrados 2.092 fueron detectados en hombres y 1.525 en mujeres, sin ningún tipo de distinción<sup>4</sup>. Estas representan el 4,0% de las neoplasias a nivel mundial y constituyen una de las principales causas de muerte en menores de 40 años.

Se registraron un total de pacientes vivos: 3.385 de los cuales 1.974 fueron de sexo masculino es decir el 58,3 % y 1.411 de sexo femenino el 41.6%, en donde se puede evidenciar que el sexo masculino tenía una incidencia más alta a padecer de la enfermedad<sup>4</sup>. Las provincias donde se registraron mayor número de casos fueron Guayas en primer lugar con 858 casos, seguido de Azuay con 570 y en tercer lugar Pichincha con 537, estas provincias cuentan con institutos oncológicos como la Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador SOLCA<sup>4</sup>.

Esta neoplasia que constituye un problema de salud originada por un defecto en la producción de células sanguíneas en la médula ósea, se convirtieron en un fenómeno de estudio por limitar la vida de los pacientes afectados y llevar en el peor de los casos hacia una muerte prematura<sup>4</sup>. Esta investigación se enfocará específicamente en las leucemias linfóides.

De las enfermedades oncológicas la LL se divide en dos que son la LLA y LLC, de estas, la aguda tiene aproximadamente ochenta por ciento de frecuencia, haciendo de esta el problema

oncológico más común en la infancia, entre el veinticinco por ciento y el diecinueve por ciento de los tumores en menores de 19 años están relacionados con LLA.

Como se puede observar en base a las estadísticas los casos de esta neoplasia si representan un problema de salud que se mantiene conforme han pasado los años, a pesar de esto el pronóstico en los últimos diez años ha mejorado, la supervivencia libre de enfermedad supera al 90% en países donde que gozan de buen desarrollo socioeconómico; aun así, de los avances que se han desarrollado a lo largo de la historia todavía alrededor de 10-20%, fracasan en el tratamiento. El cáncer es la segunda causa de muerte en la etapa infantojuvenil que va desde los 5 a 14 años, y la cuarta en menores de 5 años, puede ser curable cuando se detecta a tiempo y si el tratamiento se realiza de forma adecuada y oportunamente<sup>4</sup>.

En la actualidad no se conocen datos de censos que amplíen las estadísticas de las personas que cursan este tipo de neoplasias malignas con el fin de considerar implementar en los hospitales provinciales y zonales de todo el país un servicio de atención a estos pacientes en específico, complementado por personal especializado y con recursos de apoyo diagnóstico y terapéutico que permita un acceso inmediato y oportuno al tratamiento.

La información obtenida por medio de este trabajo de investigación prestará a la población una visión de las características clínicas que se pueden presentar en casos de LLA y LLC en el Ecuador.

Por lo antes descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son las características clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides? La necesidad de dar respuesta a esta interrogante es crear un conglomerado de información que permita resumir y complementar diversas investigaciones en una específica que aporte a la comunidad científica y la población en general que desee información acerca del tema.

De forma más específica los beneficiados con esta investigación serán en especial las personas que se han visto afectados por esta patología, o que sospechen de la misma, y que así sepan sobre los procedimientos que se realizarán con el fin de obtener un buen diagnóstico.

El objetivo de este trabajo es especificar las características clínicas y pruebas de laboratorio a través de investigaciones científicas para el diagnóstico de Leucemias Linfoides, describiéndolo en 3 acápites:

- Destacar las características clínicas de las leucemias linfoides para la valoración adecuada del paciente.
- Analizar las alteraciones de las células sanguíneas a través de sus características morfológicas para la diferenciación de los tipos de leucemias linfoides.
- Interpretar las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de Leucemias Linfoides.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.**

### **Cáncer**

Millones de células componen el cuerpo humano, las cuales crecen, se dividen en nuevas células y de manera ordenada mueren. Cuando las células comienzan a crecer descontroladamente en alguna parte del cuerpo se origina el cáncer<sup>6</sup>.

Normalmente el proceso de reproducción de las células se da de manera controlada, son idénticas a la célula original y cuando mueren son reemplazadas por nuevas células. Pero hay algunas ocasiones donde este proceso falla y las células cambian, empiezan a reproducirse en exceso y sin control cuando el cuerpo no las necesita. Esas células sobrantes se aglomeran y se convierten en tumores o masas, que cuando son malignos (cáncer), requieren nutrición para seguir aumentando su tamaño, de esta manera debilitan y alteran todo el organismo<sup>6</sup>.

Las células malignas o alteradas pueden desprenderse y migrar a otras partes del cuerpo por medio del sistema circulatorio y del sistema linfático. Así, llegan a otros órganos o tejidos, generan nuevos tumores y producen metástasis<sup>6</sup>.

La diferencia entre un tumor maligno y tumor benigno es la forma de su propagación. Los tumores benignos crecen lentamente, no hacen metástasis, se extirpan con facilidad, no se regeneran y no son considerados cáncer<sup>6</sup>.

### **Leucemia**

La leucemia es un tipo de cáncer que se produce en las células sanguíneas y la médula ósea. Si el cáncer se forma a partir de células que se convierten en linfocitos, entonces la corresponde a un tipo linfoide y puede ser crónica o aguda (LLC y LLA). Si, por el contrario, se forma a partir de células que naturalmente se convierten en eritrocitos, plaquetas u otros tipos de leucocitos, entonces este cáncer es de tipo mieloide ya sea crónica o aguda (LMA y LMC)<sup>6</sup>.

Las leucemias agudas (LLA y LMA) son enfermedades con desarrollo rápido y la mayoría de las veces afectan a células prematuras, es decir, que no se han terminado de formar. Cuando afecta la célula de la médula ósea, se convierte en una célula leucémica o “blasto leucémico”, que no es capaz de cumplir normalmente sus funciones, pero sobrevive mejor e impide la producción de células normales. Por esta razón, en las leucemias agudas, comúnmente, la cantidad de células sanguíneas sanas es menor de lo normal<sup>6</sup>.

Las leucemias crónicas (LMC y LLC) se desarrollan con mayor lentitud y permiten que un número mayor de células se terminen de formar, de forma que una parte de ellas puede cumplir normalmente sus funciones. Si la enfermedad no es tratada, con el tiempo el número de células precursoras puede superar el de células maduras, pero no impide por completo la formación de estas, por lo que las leucemias crónicas comúnmente son menos graves que las agudas<sup>6</sup>.

Las leucemias se clasifican entonces en:

- Leucemia linfóide aguda
- Leucemia linfóide crónica
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia mieloide crónica

### **Factores de riesgo de las leucemias**

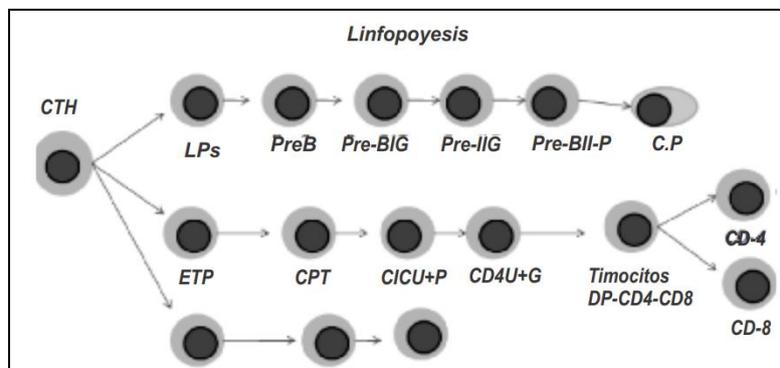
- Haber sido expuesto a altas dosis de radiación.
- Haber recibido tratamiento de radioterapia o algún tipo de quimioterapia para el tratamiento de otros tipos de cáncer, aunque este caso es muy raro.
- Haber estado expuesto durante mucho tiempo al químico “benceno”, que es una sustancia utilizada en ciertos procesos industriales<sup>6</sup>.

### **Linfopoyesis**

Este proceso conocido como linfopoyesis hace referencia a la producción de células linfoides como: Linfocitos B, Linfocitos T y las células NK que se dan mediante un proceso complejo gracias a factores medio ambientales e intrínsecos<sup>7</sup>.

Está bien establecido, que la diferenciación del linaje linfóide progresa gradualmente en la MO, desde progenitores muy primitivos con potenciales múltiples, hasta precursores restringidos en su diferenciación, pero, incrementando su función especializada. A partir de las células stem-cell pluripotentes, se originan dos células stem-cell, una de ellas va a dar origen a la serie linfóide, formando dos estirpes celulares la de los linfocitos B y los linfocitos T y células NK<sup>7</sup>.

Se conoce que la diferenciación de la línea linfóide avanza poco a poco en la médula ósea desde sus progenitores más antiguos multipotenciales hasta precursores limitados en su diferenciación, pero con una función más específica<sup>7</sup>.



**Figura 1:** Linfopoyesis.

**Fuente:** <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/44>

**CTH:** (ELPs) Progenitores linfoides más primitivos

**CLPs:** Células linfoides precursoras de células B

**PreB:** Células Pre-B

**Pre-BIG:** Pre-BI grande

**Pre-IIIG:** Pre-BII grande

**Pre-BIIP:** Pre BII pequeñas

**CP:** Célula plasmática

**ETP:** Precursores tímicos más tempranos

**CPT:** Células Pre T

**CICU+P:** Células inmaduras CD4 unipositivas pequeñas

**CD4U+G:** Células Cd4 unipositivas grandes

**Timocitos:** Timocitos que dan origen Cd4 –CD8<sup>7</sup>

## Leucemia linfoide aguda

La leucemia linfoide aguda engloba un grupo de enfermedades oncohematológicas de rápida evolución, clínica y biológicamente heterogéneas, caracterizadas por una descontrolada proliferación de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea, en la sangre e infiltración de estos a otros tejidos<sup>8</sup>. Este tipo de leucemia es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil<sup>9</sup>.

Comúnmente se da en niños, pero también puede presentarse en adultos. Tiene concordancia entre gemelos y es más frecuente en desórdenes congénitos (síndrome de Klinefelter, síndrome de Down), además se ha demostrado una incidencia mayor en pacientes con síndrome de fragilidad osmótica como el síndrome de Bloom o la aplasia de Fanconi<sup>10</sup>.

### Clasificación de la leucemia linfoide aguda (LLA)

En la actualidad se distinguen a las leucemias linfoides agudas dependiendo del estado madurativo de los blastos y la implicación. de acuerdo. El Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB, por sus siglas en Inglés)<sup>11</sup> diferencia a la LLA en 3 grupos: L1, L2 y L3 en base a la morfología que presentan los linfocitos inmaduros.

**Tabla 1:** Clasificación de las Leucemias Linfoides

<b>Clasificación de las Leucemias Linfoides</b>			
<b>Característica</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño</b>	Celular pequeño	Moderado	Heterogéneo Homogéneo
<b>Cromatina</b>	Nuclear homogénea	Heterogénea	Homogénea
<b>Contorno</b>	Nuclear regular	Irregular, indentaciones	Regular redondo-oval
<b>Nuéolos</b>	No visible	Visible	Evidente

<b>Citoplasma</b>	Escaso Variable	Moderado Abundante	Abundante
<b>Basofilia citoplasmática</b>	Ligera a moderada	Variable	Intensa
<b>Vacuolas citoplasmáticas</b>	Variable	Variable	Prominente

**FUENTE:** Leucemia aguda infantil: caracterización clínico-biológica e investigación en modelo transgénico murino Sca l-TEL-AMILl. Univerdad de Salamanca; 2014<sup>12</sup>.

Un punto importante es la clasificación inmunológica de esta neoplasia; las leucemias agudas se clasifican, de acuerdo a su célula de origen, es decir, su célula progenitora, entre leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, son mucho más frecuentes las linfoblásticas, y dentro de éstas últimas, el fenotipo de células precursoras B que representa el ochenta por ciento de los casos de LLA infantil. Los pacientes que presentan fenotipo de células T, han demostrado tener asociación con características clínicas de pronóstico malo<sup>11</sup>.

Sin embargo, esta clasificación no nos dice realmente las características biológicas que poseen estas células por lo que no se tiene confiabilidad en el pronóstico de la enfermedad<sup>13</sup>. Es por esto que en el año 2008 la OMS propuso una nueva clasificación que es la oficial y se basa en tres grupos:

- Leucemia o linfoma linfoblástica de tipo B
- Leucemia o linfoma linfoblástica de tipo B con anomalías genéticas recurrentes.
- Leucemia o linfoma linfoblástica de tipo T<sup>13</sup>

No se sabe exactamente porque se produce esta enfermedad, pero varios estudios indican que puede haber relación con ciertos factores genéticos como una inestabilidad cromosómica en el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, el Síndrome de Down, entre otras<sup>13</sup>.

## **Características clínicas de la LLA**

En su mayoría los principales síntomas de la leucemia que ayuda al diagnóstico reflejan la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos, y están relacionados con la

insuficiencia medular: astenia y palidez causadas por la anemia, equímosis, fiebre e infecciones frecuentes por la neutropenia, y petequias por trombopenia<sup>12</sup>.

De los pacientes con leucemia linfoide aguda, un gran porcentaje presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. Es frecuente la anorexia, pero no suele existir pérdida de peso importante. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, pueden presentar artralgias y dolores óseos<sup>12</sup>.

La clínica de las LLA de estirpe T tiene sus propias características. Los pacientes suelen ser de mayor edad y presentar recuentos leucocitarios más elevados al diagnóstico. Tienen mayor incidencia de afectación del SNC y con frecuencia debutan con una masa mediastínica<sup>12</sup>.

## **Leucemia linfoide crónica**

La LLC es una enfermedad linfoproliferativa que se caracteriza por una expansión clonal de linfocitos CD5+y CD23+ que son incompetentes en sangre, médula ósea y en tejidos de evolución crónica con comportamiento variable<sup>14</sup>.

Este tipo de cáncer no ha sido relacionado en su patogénesis con algún factor ambiental; no así con otros factores como inmunodeficiencias, la exposición a tóxicos, los factores hereditarios y la edad avanzada. Debido a esto último, los familiares de primera línea de un enfermo con leucemia linfocítica crónica tienen tres veces más el riesgo de presentarla<sup>2</sup>.

Por otro lado, también se han identificado anomalías genéticas que tienen importancia pronóstica y clínica. La aberración cromosómica adquirida más frecuente es la eliminación del cromosoma 13q14, la cual se observa en el sesenta por ciento de los casos<sup>2</sup>.

Morfológicamente las células neoplásicas son linfocitos pequeños con una cromatina condensada, citoplasma escaso, y núcleos redondos, presentes en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos<sup>2</sup>. En estos últimos se pueden llegar a observar junto con prolinfocitos, células que típicamente forman agregados llamados centros de proliferación. Debido a su fragilidad durante la preparación del frotis, los linfocitos anormales sufren

alteraciones morfológicas dando lugar a las llamadas células difuminadas bajo el microscopio.

## **Características clínicas de la LLC**

Las manifestaciones clínicas de la leucemia linfocítica crónica incluyen linfadenopatías simétricas y pequeñas, por lo general supraclaviculares, cervicales y axilares, esplenomegalia (no dolorosa, moderada), hipogammaglobulinemia, hepatomegalia (moderada, no dolorosa), predisposición a las infecciones recurrentes, tales como: herpes simple labial, neumonía y herpes zóster<sup>2</sup>.

Estos pacientes también pueden presentar cuadros de fatiga, fiebre, astenia, escalofríos, pérdida de peso, sudores nocturnos, anemia hemolítica y trombocitopenia<sup>3</sup>. Es una enfermedad que tiene características clínicas variables, incluso pueden presentarse pacientes asintomáticos durante periodos largos, o bien se puede presentar de forma agresiva y resistente al tratamiento. En general, empieza siendo poco agresiva, pudiendo ir desde asintomática o solo con ciertos síntomas inespecíficos<sup>15</sup>.

Los signos clínicos que se encuentran con más frecuencia son la linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia. Los crecimientos ganglionares suelen estar presentes en un ochenta por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico, las cuales son de mayor frecuencia a nivel cervical, axilar, y supraclavicular<sup>15</sup>.

En otras ocasiones, es la linfocitosis la primera manifestación de esta entidad. Puede haber casos de infiltración leucémica al sistema nervioso central, con manifestaciones como la parálisis de pares craneales, cefalea, confusión, y neuropatías periféricas. Sin embargo, esto es muy extraño que pase ya que se ha reportado en menos del uno por ciento de los casos. En el curso del padecimiento se puede hallar cualquier citopenia ya sea por hemólisis autoinmune o por invasión a médula ósea. Esta última se ha cuestionado mucho<sup>15</sup>.

## **Patogenia molecular**

Este proceso de patogenia puede ser difícil y con varios pasos que llegan a tener una replicación de un gemelo maligno de linfocitos B. Es de conocimiento general que todos los casos de LLC previenen de un trastorno conocido como linfocitosis B monoclonal (LBM), y este según estudios se encuentra en el 5-15% de las personas mayores (de 60 años aproximadamente) y puede ir avanzando hasta una LLC<sup>16</sup>.

## **Diagnóstico de las leucemias**

En el diagnóstico se involucran varios procedimientos en los que deben intervenir especialistas y profesionales en el área de la salud, sin embargo, dependiendo del tipo de leucemia el proceso para detectarla puede ir cambiando un poco por lo que es necesario que previamente el paciente pregunte qué tipo de riesgos tiene y qué preparación necesita<sup>6</sup>.

Casi todos los diagnósticos de leucemias linfoides se dan en personas que acuden a un servicio de salud por presentar uno o varios de los signos y síntomas que ya se mencionaron o por realizarse exámenes de sangre por una razón diferente a una sospecha de cáncer<sup>6</sup>. En el (anexo 1) se puede observar un esquema que sintetiza el diagnóstico de la LLA.

## **Examen físico**

Los datos que se obtengan de la entrevista con el individuo no son un diagnóstico definitivo, por esto, se debe realizar una exploración física completa. Este examen permitirá obtener señales que pueden indicar que el origen del problema puede ser probablemente la presencia de una leucemia<sup>6</sup>.

El médico realiza una exploración física especialmente en algún ganglio linfático que se encuentre agrandado, en lugares con hematomas o en sitios que presenten algún signo de infección. Con cuidado se deben revisar ojos, piel y mucosas y un examen detallado del sistema nervioso central. El médico tocará el abdomen para corroborar que no exista un agrandamiento en el bazo o hígado<sup>17</sup>.

## **Recuento sanguíneo completo (RSC) con diferencial**

Con la muestra de sangre el especialista verifica el número de glóbulos rojos, plaquetas, el número, tipo de glóbulos blancos y la cantidad de hemoglobina<sup>6</sup>. Es de rutina realizar esta prueba junto con un recuento diferencial que ayuda a determinar el número de todos los tipos de glóbulos blancos<sup>17</sup>. Es la prueba base cuando existe sospecha de algún problema sanguíneo.

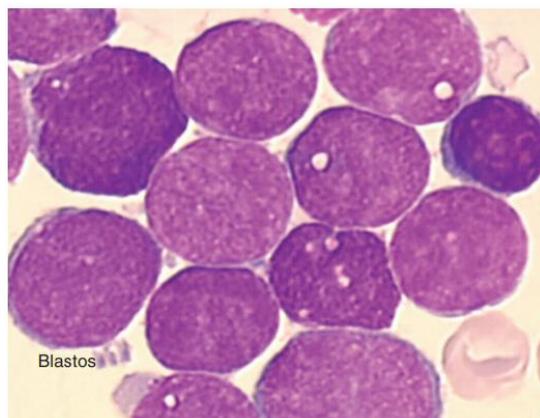
En la mayoría de casos los pacientes presentan una gran cantidad de leucocitos inmaduros más conocidos como linfoblastos y una cantidad insuficiente de eritrocitos o plaquetas. En la sangre no deben existir linfoblastos ya que no cumplen la misma función que los glóbulos blancos normales y a pesar de que los encontremos no se puede indicar que exista una leucemia, esta no se debe diagnosticar hasta que se haga un estudio de las células de la médula ósea<sup>17</sup>.

## **Extensión de sangre periférica**

En este estudio se coloca una pequeña gota de sangre en una placa portaobjetos y con la ayuda de otra se realiza un extendido en un ángulo de 45° para obtener una extensión fina con todas sus partes como: la cabeza, el cuerpo y la cola, este proceso se realiza con el fin de visualizar las células en el microscopio y analizar su morfología<sup>18</sup>.

Si se trata de un paciente ya diagnosticado se presentarán demasiados glóbulos blancos inmaduros llamados linfoblastos o blastos en la sangre y una mínima cantidad de glóbulos rojos o plaquetas. Los linfoblastos no están presentes normalmente en la sangre, por lo cual no cumplen la misma función que unos glóbulos blancos normales y maduros<sup>18</sup>.

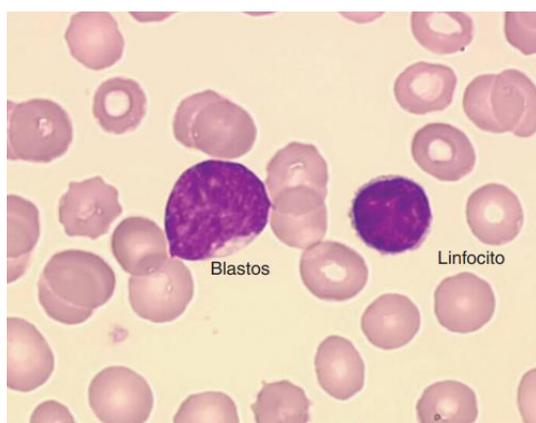
En la figura 1 se pueden apreciar las células blásticas por su gran tamaño en la extensión sanguínea<sup>19</sup>.



**Figura 2:** Células blásticas.

**Fuente:** <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/44>

En la figura 2 se pueden apreciar la diferencia entre los blastos y los linfocitos normales.



**Figura 3:** Células linfoblásticas frente a linfocitos normales.

**Fuente:** <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/44>

## Aspiración y biopsia de médula ósea

Estas dos técnicas son tan parecidas que por lo general se hacen juntas para analizar la médula ósea que está formada por una parte líquida y otra sólida. En la aspiración se realiza una extracción del líquido mediante una aguja, mientras que en la biopsia se da la extirpación de una mínima cantidad de tejido sólido, también con una aguja; por lo general la ubicación anatómica de la que se toman estas muestras sean del hueso pélvico que está situado en la región lumbar cerca de la cadera<sup>18</sup>.

Principalmente, la aspiración de la médula ósea es solicitada si el especialista sospecha de una leucemia, y si, después del análisis de sangre se evidencia un recuento irregular sanguíneo o existe la presencia de células inmaduras<sup>18</sup>.

## **Punción lumbar**

La prueba de líquido cefalorraquídeo se realiza mediante una punción espinal o lumbar, de la que se extrae una muestra que servirá para determinar si las células cancerosas se propagaron al líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>18</sup>.

Sin embargo, la mejor forma de diagnosticar la leucemia en sus inicios es informar rápidamente al médico cualquier signo o síntoma posible de leucemia<sup>18</sup>.

## **Inmunohistoquímica**

Esta prueba debe ser tomada en cuenta en todos los casos si hay la posibilidad y más en pacientes con inmunofenotipo atípico (CD 23+/- O CD 23-, CD 20++, IGS++). El marcador que aquí se investiga es la ciclina D1, que debe ser negativa. En caso de que sea positiva debe sospecharse de otro diagnóstico, como linfoma del manto<sup>14</sup>.

## **Citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias**

Esta técnica automatizada es muy avanzada y muy sensible para determinar el inmunofenotipo de las células normales y anormales. La citometría de flujo utiliza anticuerpos monoclonales (AcMo) que están pegados a fluorocromos, estos se visualizan con la ayuda de un sistema informático que fácilmente analiza una gran cantidad de partículas suspendidas en muy poco tiempo<sup>20</sup>.

Brinda información también de algunos parámetros celulares paralelamente antígenos de superficie y citoplasmáticos, y mide la intensidad antigénica con la ayuda de los canales medios de fluorescencia y presenta varios marcajes para permitir la detección de la coexpresión de antígenos aberrantes sobre el mismo blasto<sup>20</sup>.

## **Pruebas genéticas moleculares**

Las pruebas genéticas moleculares permiten un estudio a profundidad del ADN de las células para detectar cambios que puedan observarse en un microscopio<sup>6</sup>. Es indispensable para confirmar el diagnóstico y la diferenciación entre leucemias linfoides B y T, mieloides, en la detección del estadio madurativo (Pre-B, Pro-B...) y en la detección de la Enfermedad Mínima Residual (EMR)<sup>21</sup>.

## **Hibridación fluorescente in situ (FISH)**

Esta técnica sirve para detectar cambios cromosómicos pequeños que nos dan un resultado en un corto periodo de tiempo por lo que actualmente se ha convertido en una prueba de mayor preferencia. En esta prueba se utilizan tintes fluorescentes que se adhieren a genes en específico o partes de cromosomas de las células de la sangre y de la médula ósea<sup>6</sup>.

## **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

Esta técnica posee una alta sensibilidad que ayuda a detectar cambio genéticos y cromosómicos muy pequeños, incluso si en la muestra obtenida hay poca cantidad de células cancerígenas. Tiene como objetivo adquirir varias copias de un fragmento de ADN que posteriormente en su amplificación permitirá la detección y clasificación de ciertas características del ADN<sup>6</sup>.

## **Pruebas complementarias**

### **Radiografía de tórax**

Esta es una de las pruebas diagnósticas más utilizadas ya que mediante el uso de rayos X, se podrán tener imágenes de los huesos de la columna y el tórax, el corazón, los pulmones y las vías respiratorias. Aquí se logra mostrar la presencia de ganglios inflamados en toda esta área o también la presencia de masas u otras irregularidades que pueden ayudar al profesional de la salud en el tratamiento que debe darse<sup>6</sup>.

## **Tomografía computarizada (TC O TAC)**

En esta técnica casi siempre antes del estudio se solicita al paciente que tome una solución de contraste o a su vez se le coloque una inyección intravenosa que tenga un material de contraste para mejorar la visibilidad de estructuras o fluidos en el cuerpo. A diferencia de la radiografía de tórax la TAC provee varias imágenes mediante un explorador de tomografía computarizada que gira alrededor del cuerpo. Después, todas las imágenes formaran un conglomerado para obtener el resultado en una sola placa<sup>6</sup>.

Aquí se pueden mostrar más detalladamente los órganos internos como el hígado o el riñón, lo que servirá para determinar si algunos de los ganglios linfáticos u órganos del cuerpo tienen una inflamación<sup>6</sup>.

## **Resonancia magnética (RM)**

Estas imágenes se producen gracias a la energía de ondas de radio que absorbe el cuerpo y que después se libera dando a notar un patrón formado por el tipo de tejido. Como resultado, el patrón que se obtiene es traducido por una computadora en una imagen donde se evidencian con mayor detalle los tejidos blandos del cuerpo<sup>6</sup>.

## **Ecografía (Ultrasonido)**

En este examen se genera presión moviendo un transductor por toda la zona que se desea examinar y una computadora traduce las señales en forma de imagen que permite visualizar los órganos internos del cuerpo, la presencia de masas y los ganglios linfáticos del abdomen, el hígado y el bazo<sup>6</sup>.

## **Tratamiento de las leucemias**

En pacientes que tienen su diagnóstico de leucemia confirmado el tratamiento dependerá en especial del tipo de leucemia, el estadio en el que esta se encuentre y la edad.

Actualmente se pueden presentar diferentes tipos de tratamiento, pero los más usados se son: la radioterapia, la quimioterapia, la terapia dirigida y la terapia biológica. En algunos casos dependiendo del criterio médico y del caso, combinar dos o más tratamientos puede ser beneficioso<sup>6</sup>.

Los siguientes tratamientos son conocidos como estándar, es decir son tratamientos ampliamente aceptados por profesionales expertos en el área médica como adecuados para el manejo de las leucemias por lo tanto son los que más se utilizan<sup>6</sup>.

## **Terapia dirigida**

En esta se usan medicinas que identifiquen y ataquen en especial a las células cancerígenas sin causar daño a las demás células normales. Esta terapia también es conocida como biológica y se administra mediante inyecciones en un consultorio médico por un profesional de la salud. Si esta es indicada como único tratamiento para la leucemia, se la utiliza durante 4 a 8 semanas una vez por semana. Sin embargo, si es combinada con la quimioterapia su administración dependerá del protocolo de esta<sup>6</sup>.

## **Quimioterapia**

Esta puede ser administrada por vía oral mediante pastillas, cápsulas o en forma líquida ayudando al paciente a no movilizarse a la clínica constantemente, sin embargo, este método conlleva a tener gran disciplina con respecto a los horarios recomendados por el médico y las dosis exactas que se deben tomar.<sup>6</sup>

El principal objetivo de la quimioterapia es la remisión completa, definida como < 5% de células blásticas en la médula ósea, un recuento absoluto de neutrófilos > 1000/mL, un recuento de plaquetas > 100.000/mL, y sin necesidad de transfusión de sangre<sup>22</sup>.

Esta terapia de inducción incluye:

- Una dosis alta de corticosteroides como la dexametasona o prednisona
- Una antraciclina como daunorrubicina, doxorubicina o idarrubicina
- Vincristina<sup>22</sup>

En algunas ocasiones usan corticosteroide como método para reducir la carga de la enfermedad antes de una inducción intensiva. Casi todos los tratamientos incluyen un mantenimiento con vincristina mensual, metotrexato semanal, mercaptopurina cotidiana y corticosteroides durante 5 días al mes. Esta terapia puede durar de 2 años y medio hasta 3 años<sup>22</sup>.

## **Radioterapia**

La radioterapia es recomendada en casos muy específicos de leucemias y sirve como un complemento a otras terapias. En esta se utilizan los rayos X de alta energía para destruir a las células malignas o cancerosas impidiendo su crecimiento, sin embargo, con la radiación también se pueden afectar células normales pero la mayoría de estas se recupera con facilidad<sup>6</sup>.

## **Trasplante de células madre**

Esta terapia se utiliza por lo general en pacientes que presentan recaídas de esta enfermedad; el trasplante ayuda a que los pacientes puedan resistir altas dosis de quimioterapia y radioterapia ya que después de su administración las células madre sanas que producen los glóbulos sanguíneos regresan al cuerpo produciendo nuevos glóbulos rojos<sup>6</sup>.

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.**

### **Tipo de investigación**

**Según el nivel:** El nivel fue de tipo descriptivo porque la información manipulada en esta investigación fue extraída de varias fuentes científicas relacionadas con el tema, es decir, que se usaron artículos científicos, libros, guías, páginas oficiales de salud; mediante los cuales se pudo determinar la caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de leucemias linfoides.

**Diseño:** La investigación estuvo constituida con un diseño documental y no experimental, puesto que fue bibliográfica y encontrada en bases de datos científicas.

**Según la secuencia temporal:** La investigación fue de carácter transversal debido a que se efectuó en un momento y tiempo único.

**Según la cronología de los hechos:** Según la cronología de los hechos de tipo retrospectivo porque el estudio se realizó en base a hechos ya estudiados, mediante información obtenida de artículos científicos originales, revisiones bibliográficas y libros.

### **Técnicas de recolección de datos**

La investigación empezó con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo que va desde enero de 2013 hasta septiembre de 2023. Para esto se consultaron las principales bases de datos biomédicas como: Scielo, Redalyc, Pubmed, Elsevier, Medigraphic, Proquest. Se inició con la búsqueda de información utilizando solo los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 10 años en el caso de los libros, todos relacionados con el tema de este estudio: Caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides.

## **Población de estudio**

La investigación se realizó en base a una revisión bibliográfica documental, donde la población de estudio estuvo conformada 50 artículos científicos revisados en los que se abordó la temática, caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides, publicados en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican Scielo, Redalyc, Pubmed, Elsevier, Medigraphic, Proquest, divulgados durante el período comprendido entre enero de 2013 hasta marzo de 2023.

## **Muestra**

Para la selección de la muestra se realizó una investigación en diferentes bases de datos científicas anteriormente mencionadas, a partir de las cuales se fue aceptando y descartando los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión. De todos los artículos investigados se trabajó con un total 31 ya que estos cumplían con los criterios de selección.

## **Criterios de inclusión**

Área temática: leucemias linfoides

Tipos de documentos: artículos originales, de revisión, libros.

Limitación de tiempo: entre enero 2013 hasta marzo de 2023.

## **Criterios de exclusión**

Artículos que no incluyen los nombres de los autores ni el año de publicación

Artículos que carezcan de resumen.

Publicaciones científicas con más de 10 años de su publicación

## **Métodos de análisis, y procesamiento de datos.**

Se utilizaron métodos de análisis y síntesis en la recolección de datos para descubrir hechos y obtener resultados. En esta investigación se buscó información que sirvió de apoyo en el

marco teórico, mediante la siguiente pregunta: ¿Cuál es la caracterización clínica y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de Leucemias Linfoides?

El presente proyecto procuró recolectar datos cualitativos y cuantitativos por lo que para recopilar la información se realizó un análisis de los contenidos seleccionados para así solo incorporar la información que sea de utilidad para el proyecto.

**Métodos de estudio:** Se empleó el método teórico debido a que se efectuó un análisis y síntesis de documentos científicos que tengan relación con el tema de investigación.

## **Técnicas y procedimientos**

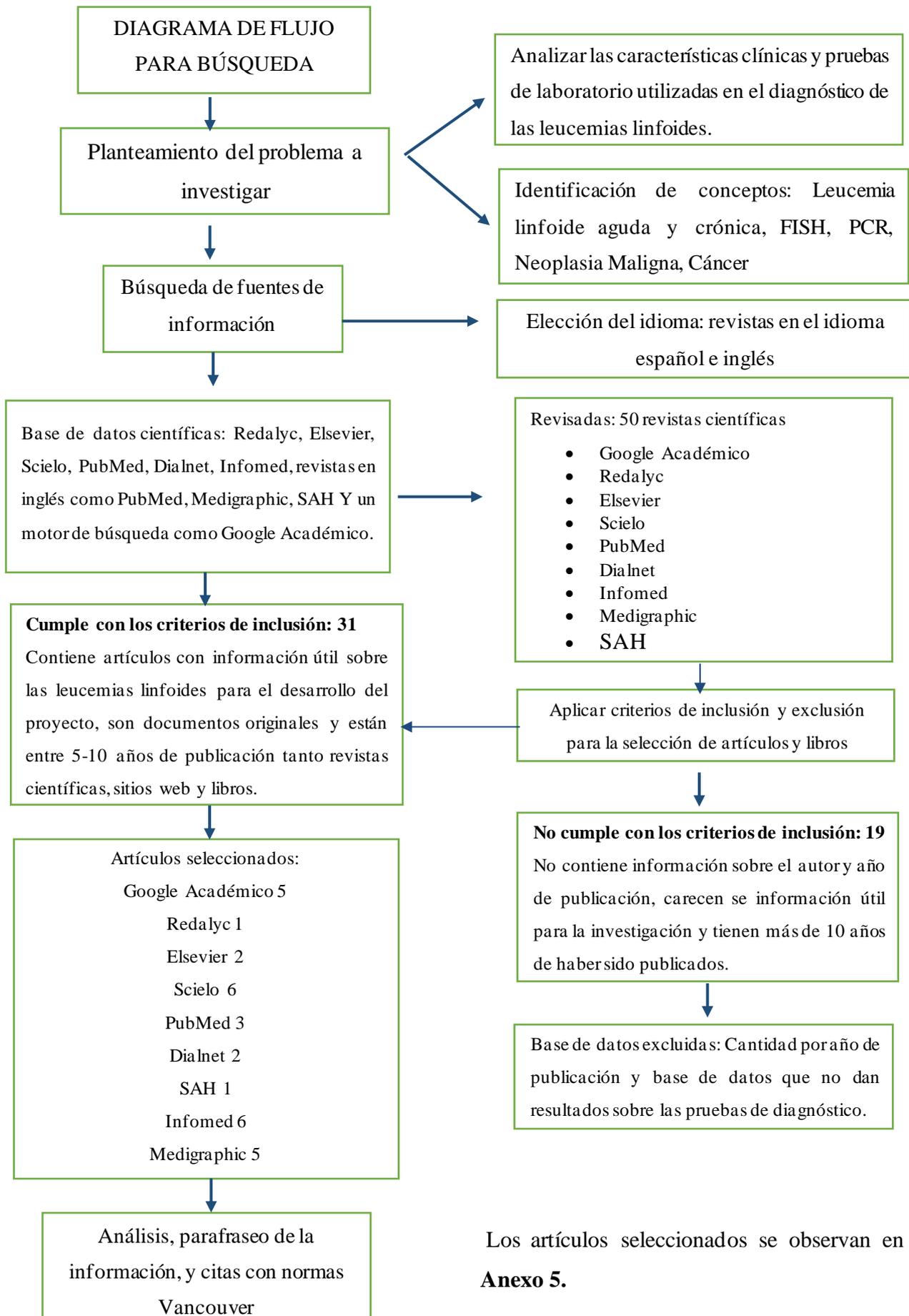
**Técnica:** Observación.

**Procedimiento:** Exploración de información de bases de datos científicos como Google Académico, Scielo, PubMed, Elsevier y Proquest donde se analizó las diversas fuentes y se seleccionó lo más importante para incorporar en la investigación.

**Procesamiento estadístico:** Este proyecto fue de carácter cualitativo, debido a que se fue recopilando información que se analizó de los contenidos seleccionados para así solo incorporar la información que fue útil para el proyecto.

**Consideraciones éticas:** Al tratarse de un proyecto de revisión bibliográfica no se necesitó de un comité de bioética pues la información obtenida fue de revistas en bases científicas.

## Estrategia de búsqueda bibliográfica



Los artículos seleccionados se observan en el **Anexo 5**.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas, clasificación, género y edad de riesgo de las leucemias linfoides

<b>Autores</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Género</b>	<b>Edad</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>
Borrego, et al <sup>23</sup>	LLA	Masculino	De 0 a 6 años	Hemorragias Anemia Fiebre Hepatoesplenomegalia Compromiso SNC Aumento testicular
Lassaletta A. <sup>9</sup>	LLA	Masculino y Femenino	De 15 a 19 años.	Fiebre Hepatoesplenomegalia Linfadenopatías Petequias Osteoartritis
Mancero M, et al <sup>24</sup>	LLA	Masculino	2 y 5 años de edad.	Astenia Palidez Osteoartritis Hematomas Hemorragias
Layton C. <sup>25</sup>	LLA	Masculino y Femenino	Menores a 12 años	Anemia Trombocitopenia Neutropenia
Vizcaino M, et al <sup>26</sup>	LLA	Masculino y Femenino	En niños el 75% son LLA	Anemia Trombocitopenia Neutropenia Adenopatías Hepatoesplenomegalia Osteoartritis Aumento testicular Compromiso del SNC
DeGennaro L. <sup>27</sup>	LLC	Masculino	70 años en adelante.	Anemia Agrandamiento ganglios linfáticos Infecciones de piel, pulmones, riñones, etc.
Emadi A, et al. <sup>28</sup>	LLC	Masculino	La edad promedio es de 70 años.	Astenia Anorexia Fiebre Adenopatía

Rosales C, et al. <sup>6</sup>	LLC	Masculino	Es más común en personas adultas de 70 años.	Linfocitosis Adenopatía Hepatoesplenomegalia Falla medular Infecciones
Alvarado M, et al. <sup>14</sup>	LLC	Masculino	En mayores de 70 años.	Fatiga Astenia Fiebre Pérdida ponderal Diaforesis nocturna
Marrero, et al. <sup>29</sup>	LLC	Masculino	65 años	Astenia Fatiga Fiebre Diaforesis nocturna Anemia hemolítica Trombocitopenia Esplenomegalia
Blanco et, al. <sup>30</sup>	LLC	Masculino	65 años	Adenopatía Astenia Anemia hemolítica Hepatomegalia Esplenomegalia

*LLA: Leucemia linfoide aguda. LLC: Leucemia linfoide crónica. SNC: Sistema nervioso central*

## ANÁLISIS

Tal como se observa en la tabla 2 la mayoría de autores coinciden en que los signos y síntomas que pueden presentarse en la LLA son cuadros febriles, cansancio, palidez, anemia, síndrome purpúrico hemorrágico, hepatoesplenomegalia, dolores óseos, linfadenopatías y compromiso del sistema nervioso central<sup>9,23-26</sup>. Sin embargo, algunos autores refieren que además de los síntomas ya mencionados también puede haber un aumento del volumen testicular o en caso de las mujeres comprometer los ovarios<sup>9,23-26</sup>.

Además, los autores tienen en común en sus investigaciones que la edad de mayor riesgo de padecer LLA está considerada entre 1 a 6 años (etapa pediátrica)<sup>9,23-26</sup>. Mientras que Lassaleta<sup>9</sup> confirma que además de presentarse en niños en un 80 % también se pueden presentar casos en la etapa juvenil que va de entre los 15 a 19 años con un 25 %, pero

Layton<sup>25</sup> en su investigación menciona que la mayor cantidad de casos se da en niños menores de 12 años. En conclusión, se puede decir que la LLA es más frecuente en niños y adolescentes, pero la mayoría se presentan en la edad pediátrica.

En cambio, si se trata de la LLC, autores como Emadi, Rosales y Alvarado<sup>6,27,28</sup> indican que esta por lo general puede ser asintomática y que su diagnóstico se da cuando se encuentran hallazgos en exámenes de rutina, aunque también pueden al inicio pueden presentar síntomas leves como pérdida de peso, cansancio, sudoración nocturna y fiebre que son los más comunes, sin embargo no siempre esta enfermedad es asintomática, todos los autores coinciden en que puede presentar manifestaciones clínicas como adenopatías, hepatoesplenomegalia, infecciones de piel, los pulmones, los riñones u otras partes del cuerpo<sup>6,14,27,28</sup>

En lo que compete a la edad, todos los autores coinciden en que la LLC se presenta en adultos de aproximadamente 70 años en adelante, y con mayor frecuencia en países occidentales<sup>6,14,27,28</sup>. Sin embargo en el estudio de Marrero et, al<sup>29</sup> y Blanco, et al<sup>30</sup> indican que puede también aparecer a los 65 años. Por esta razón es que la enfermedad no es detectada a tiempo, debido a que, en su etapa inicial puede ser asintomática convirtiéndola así en una enfermedad silenciosa hasta cierta etapa.

En los casos de LLC descritos en la tabla 2, todos los investigadores<sup>6,14,28-30</sup> indican que esta enfermedad afecta con mayor frecuencia al sexo masculino, con una relación de 2:1 por esto, para diagnosticarla se debe tener en cuenta que el predominio de la enfermedad se da en el en la población de raza caucásica, de género masculino y su frecuencia puede ir en aumento exponencialmente con la edad.

Al analizar los dos tipos de leucemias linfoides se puede determinar que los signos y síntomas son similares, sin embargo, difieren porque la LLA se presenta exclusivamente en la etapa infantojuvenil y la LLC en pacientes de la tercera edad.

**Tabla 3** Alteraciones morfológicas en las células sanguíneas de las leucemias linfoides.

Autor	Clasificación	Recuento de Leucocitos VN: 5000 – 10 000 cel/mm <sup>3</sup>	Blastos en Sangre Periférica		Recuento de Eritrocitos VN: 4.5 – 5.4 millones/mm <sup>3</sup>	Hemoglobina VN: 12 – 16.6 g/dL	Hematocrito VN: 35 – 45%	Plaquetas VN: 150.000 – 400.000 cel/mm <sup>3</sup>
			Presencia	Ausencia				
Martínez M, et al. <sup>10</sup>	LLA	Leucopenia 49.9% Leucocitos normales 3,34% Leucocitosis 20.22%	64% Blastos	36% casos	Disminución (86,52%) Valores Normales (13.48%)	Disminuida (89.89%) Normal (10.11%)	Disminuido (86.52) Normal (13.48%)	Trombocitopenia (53.94%) Normal (42.7%) Aumentado (3.37%)
Bouzas L, et al. <sup>31</sup>	LLA	Leucocitosis 32,520 x 10 <sup>3</sup> /uL	Blastos	-	-	Disminuida 3,9 g/dL	-	Trombocitopenia moderada 87.000/uL
Lemes V, et al. <sup>32</sup>	LLA	Leucocitosis	Blastos			Disminuida (menor a 10 g/dL)		Trombocitopenia (menor a 100 x 10 <sup>9</sup> /L)
Carbonell, D et al. <sup>33</sup>	LLA	Leucocitosis 12.6x10 <sup>9</sup> /L	Blastos	-	GR	Disminuida 8.9 g/L	Disminuido 28 %	Trombocitopenia (82.000/mm <sup>3</sup> )

					hipocrómicos - Normocíticos			
Saralegui, N, et al. <sup>34</sup>	LLA	Leucocitosis (76.320)	Blastos	-	Disminuido	Disminuida (4.1 g/L)	Disminuido 11.87%	-
Valdespino, V. <sup>35</sup>	LLC	Leucocitosis	Prolinfocitos y linfocitos maduros- sombras de Gümprecht	-	-	Menor de 11 g/dL	-	Trombocitopenia menor de 100x10 <sup>9</sup> /L
Carrillo J, et al. <sup>36</sup>	LLC	Recuento Normal	Prolinfocitos	-	Normal	-	-	-
Duque, L. et al. <sup>37</sup>	LLC	Leucocitosis 21 x 10 <sup>9</sup> /L	Linfocitos maduros – sombras de Gümprecht	-	-	Disminuida	Disminuido 25%	Trombocitopenia marcada 5x10 <sup>9</sup> /L
Pérez, M, et al. <sup>38</sup>	LLC	Leucocitosis 17.2 x 10 <sup>9</sup> /L	Linfocitos maduros anormales-	-	Normal	Normal 14,8 g/dL	Normal 43 %	Normales 352.000/mm <sup>3</sup>

			sombras Gümprecht,					
Conte G, et al. <sup>39</sup>	LLC	Leucocitosis 19.600 por mm <sup>3</sup>	Linfocitos maduros anormales con sombras Gümprecht,	-	Normal	Normal	Normal	Normal

*LLA: Leucemia linfoide aguda. LLC: Leucemia linfoide crónica. GR: Glóbulos Rojos.*

## ANÁLISIS

En la tabla 3 se evidencian las características morfológicas de las células que se alteran por causa de las leucemias linfoides. Dentro de las leucemias agudas se puede encontrar variabilidad en los resultados; según Martínez, et al<sup>10</sup> en su estudio reporta resultados como el conteo de leucocitos donde se obtuvo una leucocitosis en un (20.22%) de los casos, un conteo normal en (3.34%) y una leucopenia en (49.9%), los pacientes estudiados además sufren en su mayoría una evidente anemia y una trombocitopenia.

Un dato importante es que los linfoblastos están presentes en el 64% de los casos, señalando que las células inmaduras tienen como característica un tamaño casi dos veces mayor que el de un linfocito, los núcleos son planos ovalados o redondos, el nucléolo puede o no ser visible y la cromatina es homogénea<sup>10</sup>, sin embargo, algunos autores, aunque coinciden en la mayoría de características recalcan que las células también pueden ser de un tamaño pequeño<sup>31,32</sup>.

Dentro de los artículos estudiados<sup>31-34</sup> en la tabla 3 en los casos de LLA la mayoría de resultados coinciden en una leucocitosis con presencia de linfoblastos, disminución de la hemoglobina y una trombocitopenia, tal y como se expresó en la investigación de Martínez, et al<sup>10</sup>.

En el caso de la LLC los autores<sup>35-39</sup> coinciden en que existe la presencia de linfocitos maduros, frágiles, que en el extendido sanguíneo pueden lisarse y formar las conocidas sombras de Gümprecht, lo cual no es asociado a un buen pronóstico, pero difieren en otras características como es el caso de Carrillo<sup>36</sup> que se encontró prolinfocitos y puede deberse a una LLC con variante prolinfocítica, además en su estudio el recuento de glóbulos rojos y blancos era normal, mientras que Valdespino y Duque<sup>35,37</sup> obtuvieron como resultado leucocitosis, hemoglobina disminuida y presencia de trombocitopenia, esto es lo más común que se encuentra en los casos de LLC.

Sin embargo, no todos los casos son similares, y por esta razón, en otras ocasiones se realizan estudios histológicos para obtener un diagnóstico definitivo, por ejemplo, cuando existe la presencia de masas sospechosas. Se debe recalcar que para diferenciar una LLA de una LLC

hay que tener en cuenta el tipo de células que se encuentren, como en los cuadros clínicos que se observó en la tabla 3, donde las agudas generalmente presentan linfoblastos y las crónicas linfocitos maduros y pueden o no tener prolinfocitos, además de tener en cuenta la edad en la que estas enfermedades aparecen como se menciona en la tabla 2.

**Tabla 4.** Resultados de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de leucemias linfoides.

Autores	Población	Pruebas de diagnóstico utilizadas					
		Parámetros de la serie roja	Leucocitos y fórmula diferencial	Biopsia de médula ósea	Inmunofenotipo	FISH	PCR
Tiol A, et al. <sup>40</sup>	1	X	X	-	-	-	-
Ríos K, et al. <sup>41</sup>	1	X	X	X	X	-	X
Nina N, et al. <sup>42</sup>	25	X	X	X	X		
Bigorra L. <sup>43</sup>	1	X	X	-	X	X	-
Herrera S, et al. <sup>44</sup>	1	X	X	-	X	-	-
Ucroz A, et al. <sup>45</sup>	1	X	X	-	X	X	-
Sánchez M, et al. <sup>46</sup>	1359	-	-	-	-	X	-
Lavaut K, et al. <sup>47</sup>	301	-	-	X	-	X	-
Hernandez N, et al. <sup>48</sup>	44	-	-	-	-	X	-
Castro Y, et al. <sup>49</sup>	130	X	-	X	-	-	X

*FISH: Hibridación in situ fluorescente. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa*

## ANÁLISIS

El diagnóstico de las Leucemias Linfoides se realiza con pruebas manuales, semi-automatizadas, automatizadas y moleculares, gracias a los avances científicos y tecnológicos estas pruebas ayudan a determinar exactamente el tipo de leucemia que pueda presentar el paciente.

Según un análisis clínico realizado por Tiol, et al<sup>40</sup> en el hemograma se pueden encontrar valores de hemoglobina de 9g/dL, con un conteo de neutrófilos de 500/mm<sup>3</sup> y con plaquetas de 50,000/mm<sup>3</sup>, lo que indica un cuadro en los pacientes con leucemia linfocítica aguda que incluye anemia, neutropenia y trombocitopenia, característico de esta. Sin embargo, estos valores no son estandarizados pues varían dependiendo el tipo de leucemia y la edad del paciente, por ejemplo, Campos et al<sup>41</sup> en su investigación obtuvo valores diferentes, en el recuento total de leucocitos 4400/ $\mu$ l con linfocitosis relativa (62,3%), anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 11,5 g/dl; hematocrito: 35%; volumen corpuscular medio: 76,9 fL) y trombocitopenia severa de 15.600/ $\mu$ l.

En la prueba complementaria al hemograma que es el extendido de sangre periférica, Campos et al<sup>41</sup> evidencia que los blastos representan un 29% de la celularidad total y en el análisis de médula ósea se presenta una infiltración de células inmaduras grandes e intermedias, coincidiendo con Nina, et al<sup>42</sup> en que los linfoblastos pueden estar presentes en un 25% o más, con respecto al número total de células.

En el caso específico de las LLC, Bigorra<sup>43</sup> obtuvo los siguientes datos en el recuento diferencial leucocitario: 2 % de neutrófilos segmentados, 2 % bandas, 1 % eosinófilos y 95 % linfocitos; la morfología de los linfocitos se caracterizó por una relación núcleo/citoplasma muy elevada, un tamaño pequeño, contorno nuclear redondeado con cromatina madura y condensada.

Según Herrera<sup>44</sup> si existen dudas en el diagnóstico porque se sospecha de otra enfermedad se deben utilizar los marcadores de Inmunohistoquímica en el que el CD10 y CD34 serán positivos, mientras que el Tdt debe ser negativo cuando se trata de una Leucemia Linfoblástica aguda.

Dentro de las pruebas moleculares empleadas como ayuda diagnóstica está la Hibridación in situ fluorescente (FISH) y la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), estas, aunque se manejen de manera diferente ambas son capaces de detectar mínimas alteraciones genómicas. En el estudio realizado por Ucroz, et al<sup>45</sup>. la prueba (FISH) fue utilizada para estudiar el estado del gen TP53 en los linfocitos de la sangre periférica; En los resultados, de 202 células que se analizaron, se observó una pérdida monoalélica del gen TP53 en el 53 % (107 células), de las cuales el 7 % de ellas (15 células) sugirieron monosomía del cromosoma 17. El 47 % restante (95 células) tenían un patrón de hibridación normal.

En cambio, la investigación realizada por Sánchez<sup>46</sup>, et al que involucra un total de 1 359 pacientes, al analizar qué alteraciones genéticas podrían estar relacionadas con el cariotipo hiperdiploide de estos enfermos mediante FISH, se observó que la mayoría de estos pacientes (72%) tenían deleciones o mutaciones en genes como TP53 o ATM. Tres de los pacientes tenían alteraciones en TP53: uno tenía TP53 mutado, y los otros dos tenían mutación y pérdida de TP53. También uno de los enfermos con TP53 mutado presentaba una mutación en el gen RPS15, que se ha relacionado con alteraciones de TP53 y se ha descrito como un nuevo driver de la LLC.

Además, para el diagnóstico molecular de las leucemias mediante FISH se pueden utilizar varias sondas como para las LLA la ETV6/RUNX1 que fue utilizada en el estudio de Lavaut, et al<sup>47</sup> en el que se estudiaron 301 muestras de sangre medular de pacientes con varios diagnósticos, de las cuales 95 muestras ya tenían LLA confirmada, y de estas se obtuvieron los siguientes resultados: 77 negativos, 18 positivos y 8 con patrones atípicos.

Sin embargo, existen otras sondas que pueden ayudar a la detección de leucemias, pero no de tipo linfocítico y se las utiliza para obtener un diagnóstico diferencial entre otras neoplasias hematológicas. Por ejemplo, los resultados obtenidos por Hernández, et al<sup>48</sup> indican que de las 42 muestras útiles marcadas con la sonda LSI BCR/ABL1 DCDF, ocho correspondían a pacientes pediátricos con LLA y en todas se observó un patrón normal de hibridación (2R 2V), por lo que resultaron negativos a la t(9;22).

Por ultimo otra prueba de mucha importancia es la PCR que se encarga de amplificar la región génica de interés a partir de una pequeña cantidad de ADN obtenida de la muestra a analizar, como en la indagación realizada por Castro y Utrera<sup>49</sup> en la que se realizó la determinación de las alteraciones genéticas utilizando diferentes tipos de PCR en muestras de 130 pacientes con diagnóstico clínico de leucemia linfocítica aguda, en donde 56 de estos pacientes tuvieron una o varias alteraciones genéticas. Las alteraciones moleculares que identificaron en orden de frecuencia fueron: t(9;22)(q34q11), t(12;21)(p13q22), t(11;19)(q23p13.3) y t(4;11)(q21;q23) además de mutaciones en el gen FLT3 y PAX5, en su mayoría relacionadas con mal pronóstico.

En base a los resultados obtenidos en la tabla 4 existen varias pruebas que son utilizadas en el laboratorio de forma regular para diagnosticar leucemia, algunas son rutinarias y pueden no ser tan específicas por esto, si se requiere tener un diagnóstico definitivo y específico se deben realizar las pruebas moleculares como la PCR y FISH.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Las características clínicas que desarrolla un paciente con leucemia linfocítica aguda podemos encontrar cansancio, palidez, anemia, fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, dolores óseos y en algunos casos está comprometido también el SNC, generalmente afecta a la población infantojuvenil y más a hombres que a mujeres, en una relación 2:1 respectivamente. En la LLC pueden presentarse síntomas similares, sin embargo, a esta se agregan otros como la pérdida de peso y sudoraciones nocturnas, pero en un gran porcentaje de casos puede ser asintomática por esta razón es más frecuente detectarla cuando se está realizando una prueba de rutina como el hemograma y es más común en pacientes de edad adulta desde los 70 años en adelante.

Las leucemias agudas y crónicas pueden diferenciarse por las células encontradas en el extendido sanguíneo, en las LLA se presentaban gran cantidad de blastos con una hemoglobina y plaquetas bajas, en el caso de las LLC, existe la presencia de células maduras frágiles además de sombras de Gümprécht y al igual que la leucemia aguda existía una disminución de hemoglobina y marcada trombocitopenia.

A través de la investigación en diferentes artículos científicos y portales web hemos determinado que el hemograma es el punto de partida cuando se sospecha de una leucemia porque si se presenta algún valor alterado dentro del mismo se puede realizar un recuento diferencial de leucocitos, que con ayuda de la extensión sanguínea se consideran una parte clave para el diagnóstico de las leucemias porque permiten evaluar la morfología de las células y relacionarlo con las características establecidas de las LLA y LLC.

Como complemento diagnóstico está la biopsia de médula ósea para evaluar la producción de células inmaduras y la punción lumbar para conocer si hay signos de que las células leucémicas se diseminaron al encéfalo y la médula espinal, pero estas también se llevan a cabo para dar un seguimiento a los pacientes con un diagnóstico ya definido, así también gracias a los avances tecnológicos se han implementado pruebas como la inmunofenotipo que utiliza proteínas monoclonales que se adhieren a las células problema presentando un viraje de color al observarlas en el microscopio y de esa manera detectar la enfermedad.

Finalmente, si se desea conocer el gen que está afectado se encuentran las pruebas moleculares como el FISH que se encargan de estudiar un fragmento del ADN del paciente mediante una sonda marcada con fluorescencia con el fin de localizar una secuencia complementaria en el ADN de la muestra y la PCR que mediante el uso de primers específicos permite la amplificación y así detecta alguna alteración en el ADN del paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cecilia-Paredes EE, Echevarría-Cruz A, Cecilia-Paredes E, García-Peña EA, Ramos-Cordero AE, Santaya-Labrador JM. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes diagnosticados con leucemia en un hospital pediátrico. *Revista* 16 de abril. 2021;60:1374.
2. García KR, Rodríguez C de la CB, Pérez LR, Sacerio AL. Caracterización de pacientes con leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2023];15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/6382/638268500008/>
3. Villalón MF, Medina YP, Díaz DU, Villalón MF. Supervivencia de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *MEDISAN*. 2019;23:412-23.
4. Mantuano Reina YM. Epidemiología de leucemia aguda en Hospital Pediátrico Francisco Icaza Bustamante durante los años 2016-2017 [Internet] [Thesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2018 [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31028>
5. Guerrero T, Páez J, Terán R. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador. *Cambios rev méd*. 2019;24-31.
6. Rosales C, Abello V, Otero D, Quintero G, Bermudez C. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica [Internet]. Bogota, Colombia; 2022 [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/bitstream/handle/001/1953/GPC-%20leucemia%20linfoc%C3%ADtica%20cr%C3%B3nica%20%28PROFESIONALES%209.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Velásquez NQ. Hematología Clínica. Texto de Hematología Clínica [Internet]. 2017 [citado 6 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/44>
8. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74:13-26.
9. Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. En: *Pediatría Integral* [Internet]. *Pediatría de Atención Primaria como promotora de la vacunación del adulto*; 2016. p. 380-9. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06\\_WEB.pdf#page=32](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf#page=32)
10. Martínez Arceda MC, Velásquez López OS, Guerrero Granado YM. Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital

- Infantil “Manuel de Jesús Rivera-La Mascota” en el periodo Enero 2015-Agosto 2017 [Internet] [bachelor]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2018 [citado 6 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/12216/>
11. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL ( European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *GAMO*. 2013;12:136-42.
  12. García Suquía M. Leucemia aguda infantil: caracterización clínico-biológica e investigación en modelo trasngénico murino Sca 1-TEL-AML1. 2014 [citado 6 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/135968>
  13. Cebolla C. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA ATENCIÓN DE ENFERMERÍA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO [Internet]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2017. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/30458/TFG-H1231.pdf?sequence=1>
  14. Alvarado-Ibarra M, Mena-Zepeda V, Nava-Villegas L, Estrada-Domínguez P, Alcivar-Cedeño M, Martínez-Ríos A, et al. Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños. 2019;
  15. Arias-Segura JO, Valero-González JM. Leucemia linfocítica crónica. *Lux Médica*. 2013;8:31-40.
  16. Baile M, Cortez A, Ferrer B, Gomez D, González M, González I, et al. 50 Preguntas clave en LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA [Internet]. Barcelona, España: Permanyer; 2019. Disponible en: c
  17. American Cancer Society. Pruebas para la leucemia linfocítica aguda [Internet]. Antecedentes médicos y exploración física. 2018 [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
  18. Rodríguez MJM, Salinas KD la PA, Cepeda KAS, Revelo MER. Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *RECIMUNDO*. 2020;4:53-63.
  19. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*. 2021;56:1-9.
  20. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las

leucemias agudas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2015;31:242-53.

21. Rico A, Cañizo M, Latorre S. Guía sobre el manejo inicial de la leucemia aguda y del síndrome de lisis tumoral (2). 2018; Disponible en: <https://serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2020/02/Protocolo-MANEJO-INICIAL-LEUCEMIA-AGUDA-Y-S%3C%8DNDROME-LISIS-TUMORAL.-SP-HGUA-2018.pdf>

22. Emadi A, York J. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>

23. Borrego Cordero G, González Hernández O, Valdés Sojo C. Paciente con diagnóstico clínico de leucemia linfocítica aguda T. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2017;21:98-103.

24. Mancero Rodríguez MJ, De la Paz Arellano Salinas K, Santo Cepeda KA, Esteban Rodríguez Revelo M. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento. 2020;4:53-63.

25. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Medicina e Investigación. 2015;3:85-91.

26. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, Reyes IDL, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Revista Colombiana de Cancerología. 2016;20:17-27.

27. DeGennaro J. Leucemia linfocítica crónica [Internet]. Leukemia Lymphoma Society; 2014. 4-52 p. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_cll.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_cll.pdf)

28. Emadi A, York J. Leucemia linfocítica crónica (LLC) - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfoc%C3%ADtica-cr%C3%B3nica-llc>

29. Marrero YT, Suárez VM, Ballester AS, Domínguez GD. Leucemia linfocítica crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2019;35:e927.

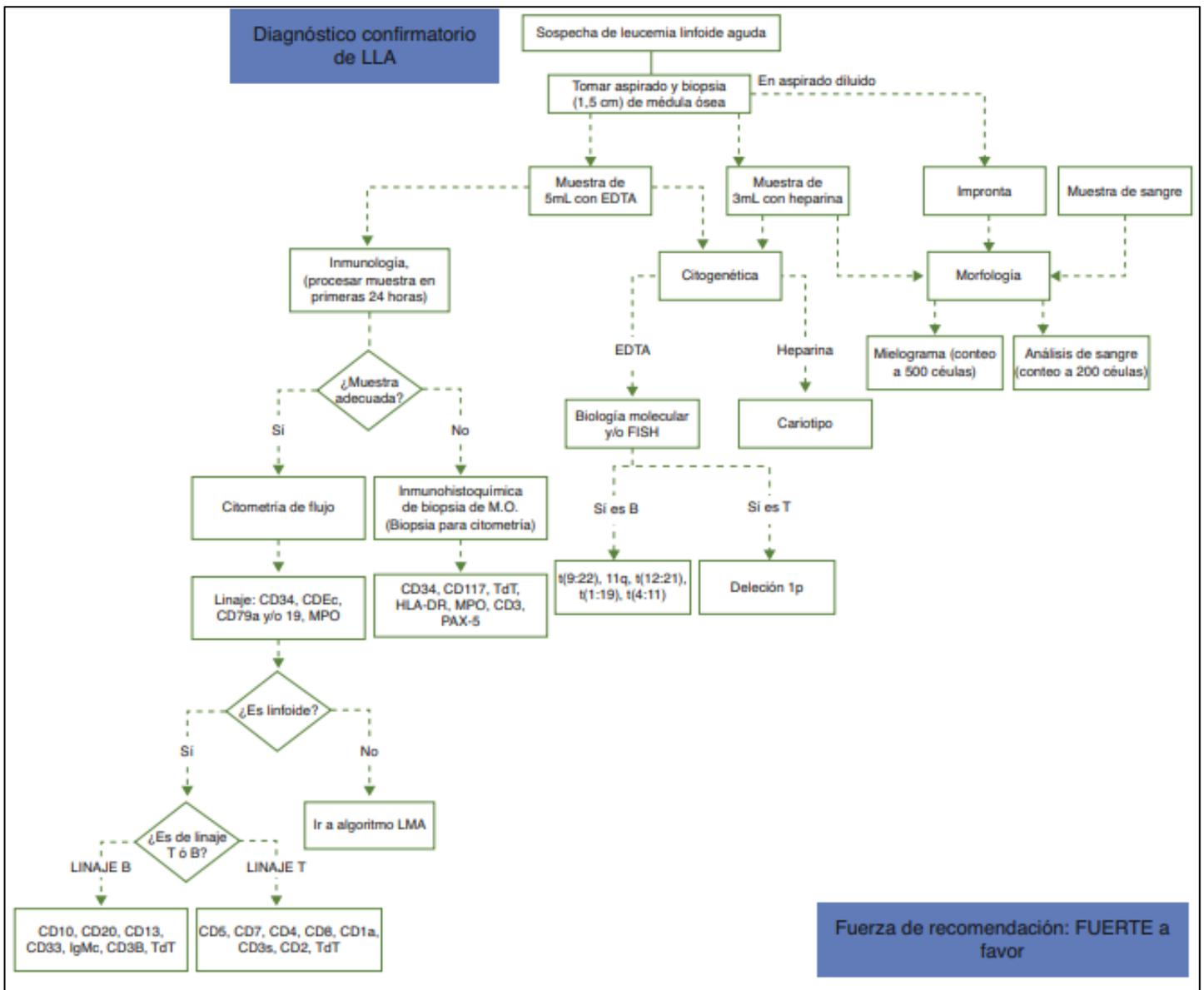
30. Blanco DP, Segura MS, Suárez VM, Hernández C, Abraham CM. Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: la leucemia linfocítica crónica. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia. 2017;33:15-24.

31. Bouzas L, Feldman F, Barquet J, Scornajenghi A, Lauria W, Rey G. Leucemia linfoblástica aguda y embarazo: reporte de un caso clínico. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2021;59:139-48.
32. Lemes V, Gutiérrez M, Fernández F, Riesco S. Leucemia linfoblástica aguda tipo B. La importancia de un diagnóstico precoz. Nuevo Hospital [Internet]. 2022;18. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/CAZamora/es/publicaciones/revista-nuevo-hospital-2022/nuevo-hospital-2022-octubre-xviii-3/lemes-niz-v-gutierrez-moreno-m-fernandez-pastor-fj-riesco-r.ficheros/2308244-NUEVO%20HOSPITAL%2C2022%20octubre%3BXVIII%20%283%29%2040-4.pdf>
33. Carbonell D, Gómez Y, De la Cruz M. Leucemia Linfoblástica aguda. Presentación de un caso. Revista de Medicina Isla de la Juventud. 2014;14:200-7.
34. Saralegui N, Martínez M, Ferrer P, Ferreruella R, Coloma T. Caso clínico: debut de leucemia en pediatría. Revista Sanitaria de investigación [Internet]. 2022 [citado 14 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/caso-clinico-debut-de-leucemia-en-pediatria/>
35. Valdespino-Gómez VM. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. 2014;
36. Carrillo J, Gil G, García M. Leucemia linfocítica crónica / Linfoma linfocítico de células pequeñas. Revista Mexicana de Estomatología. 2015;1:2-8.
37. Duque L, Betancourt G, Betancourt G de J, Junco MD. Leucemia linfocítica crónica con infiltración ocular. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2017 [citado 15 de noviembre de 2023];33. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/587>
38. Perez M, Marles M, Garro I. Leucemia linfática crónica. A propósito de un caso (póster). Comunicaciones y ponencias semFYC [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.comunicacionescongresosemfyc.com/comunicacion/leucemia-linfatica-cronica-a-proposito-de-un-caso-poster#>
39. Conte G, Figueroa G, Salech F. Mejoría clínica espontánea en 10 años de Leucemia Linfática Crónica: reporte de un caso. HEMATOLOGIA. 2015;19:29-33.
40. Tiol-Carrillo A, Enzaldo-de La Cruz P. Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura. Revista Odontológica Mexicana. 2017;21:54-60.
41. Rios K, Rey L, De Los Reyes I, Guzmán P, Peñaloza N, Quijano S, et al. Leucemia linfocítica aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de

- Oncopediatría del Hospital Universitario San Ignacio. Univ Med [Internet]. 2019 [citado 14 de noviembre de 2023];61. Disponible en: <http://10.2.1.208/index.php/vnimedica/article/view/25593>
42. Nina N, Sardinas S. RESULTADOS DE LA INDUCCIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO “OVIDIO ALIAGA URÍA”, PERIODO 2013-2015: SERIE DE CASOS. Revista Cuadernos [Internet]. 2018;59. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v59n2/v59n2\\_a03.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v59n2/v59n2_a03.pdf)
43. Bigorra L. PACIENTE DE 84 AÑOS CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA, CANSANCIO Y SUBICTERICIA. Ed Cont Lab Clín. 2014;63-9.
44. Herrera-Lomonaco S, Cabeza-Morales M, Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Colombia, Angulo-Díaz I, Carmona-Meza Z, Corrales-Santander HR. Infiltración testicular por leucemia linfoblástica aguda, presentándose como masa testicular: reporte de un caso. HorizMed. 2017;17:66-71.
45. Ucroz-Benavides AC, Gálvez-Cárdenas KM, Ramírez-Gaviria GC, Gómez-Lopera N, Vásquez-Palacio G. Leucemia linfocítica crónica y delección del gen TP53: reporte de un caso y revisión de la literatura\*\*. Iatreia. 2021;34:370-4.
46. Sánchez M, González-Gascón I, Hernández JÁ, Hernández JM. Caracterización clínica y mutacional de pacientes con leucemia linfocítica crónica con múltiples ganancias cromosómicas. Genotipia [Internet]. 2019; Disponible en: [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/leucemia-linfocitica-cronica/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/leucemia-linfocitica-cronica/)
47. Lavaut K, González S. PATRONES DE HIBRIDACIÓN ATÍPICOS EN PACIENTES CUBANOS CON LEUCEMIAS. Instituto de Hematología e Inmunología “ José Manuel Ballester Santovenia” [Internet]. 2020; Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2020.sld.cu/index.php/2020/2020/paper/view/164/77>
48. Hernández Aguilar N, Lavaut Sánchez K, Ruiz Moleón V. Patrones de hibridación del gen de fusión BCR/ABL1 en pacientes cubanos con leucemia. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2016;32:0-0.
49. Castro YC, Utrera R. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes Venezolanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. BAG Journal of basic and applied genetics. 2020;31:33-43.

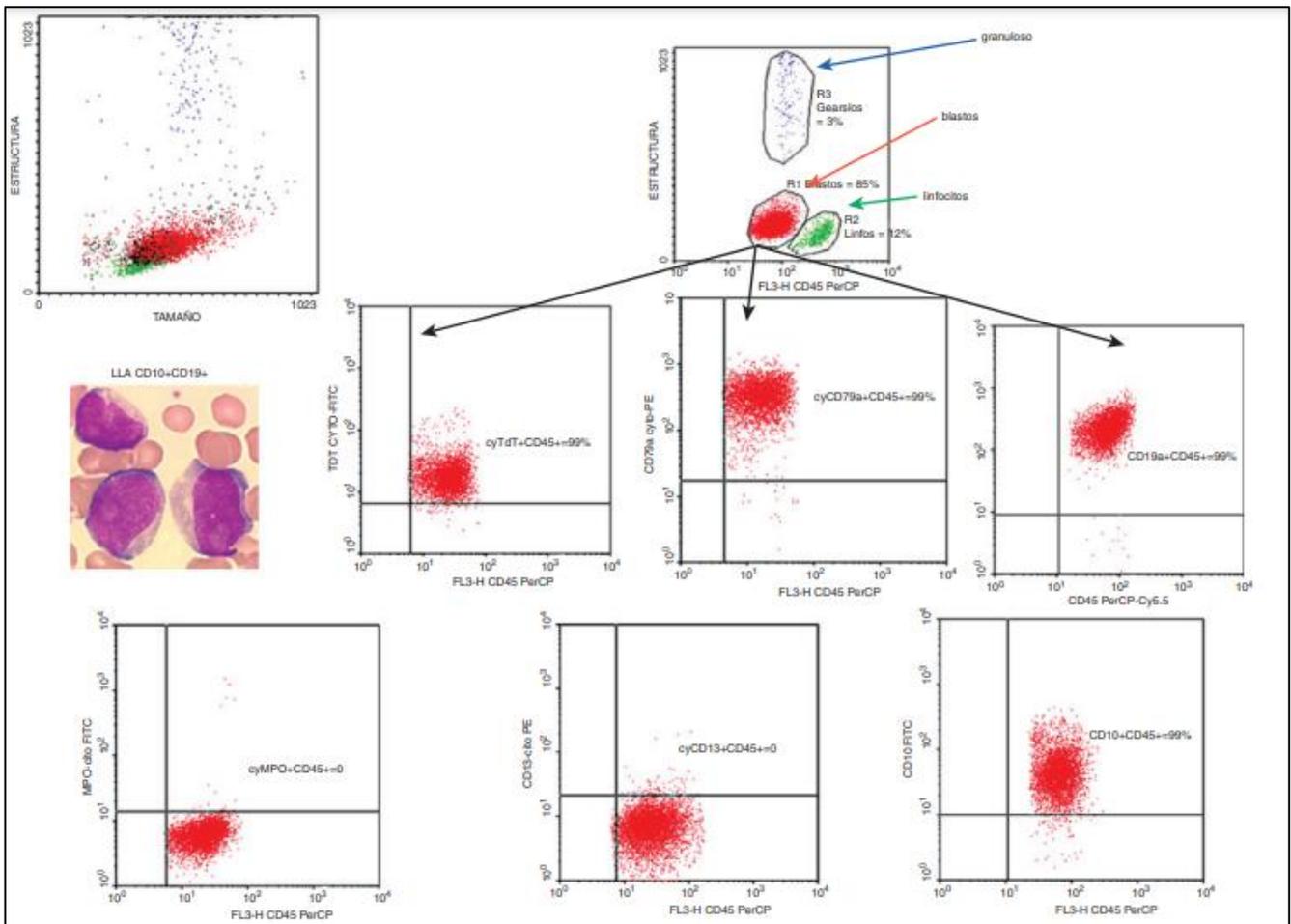
## **ANEXOS**

### **Anexo 1.** Diagnóstico confirmatorio de LLA



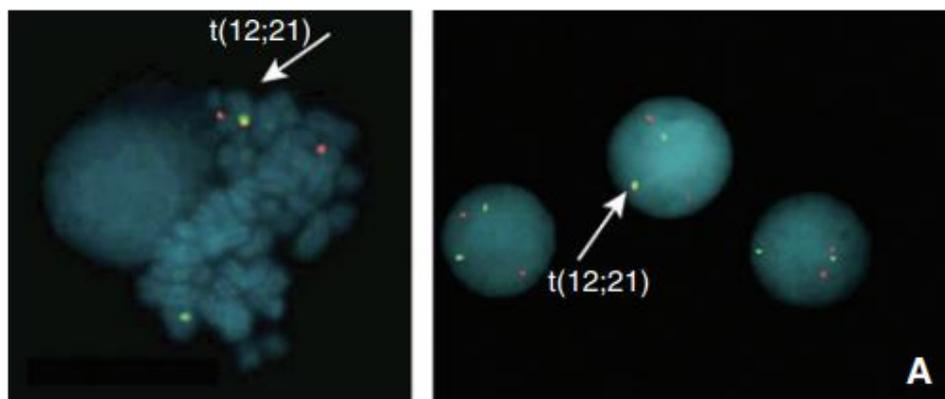
Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901515000918>

**Anexo 2.** Inmunofenotipificación de una leucemia linfoblástica aguda B común.



**Fuente:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207>

**Anexo 3.** Técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) en pacientes con una leucemia linfoblástica aguda B.



**Fuente:** [Fuente: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207)

**Anexo 4.** Estudios diagnósticos y pronósticos a realizar en la valoración pre-tratamiento de la LLC.

Pruebas diagnósticas	Práctica general	Ensayo Clínico
<b>Pruebas para establecer el diagnóstico</b>		
Recuento sanguíneo completo y recuento diferencial	Siempre	Siempre
Inmunofenotipificación de linfocitos en sangre periférica	Siempre	Siempre
<b>Evaluación previa al tratamiento</b>		
Historia clínica y examen físico, estado general	Siempre	Siempre
Recuento sanguíneo completo y recuento diferencial	Siempre	Siempre
Aspirado/biopsia de médula ósea	Cuando está clínicamente indicado (citopenia poco clara)	Recomendable
Química sérica, inmunoglobulinas séricas, test de antiglobulina de Coombs directa	Siempre	Siempre
RX Tórax	Siempre	Siempre
Serología viral y/o carga viral	Siempre	Siempre
<b>Pruebas adicionales previas al tratamiento</b>		
Citogenética molecular (FISH) para del(13q), del(11q), del(17q), +12 en linfocitos en sangre periférica	Siempre	Siempre
Citogenética convencional (Cariotipo) en linfocitos en sangre periférica (con estimulación específica)	Generalmente no indicado*	Recomendable
Estudio mutaciones TP53	Siempre	Siempre
Estado mutacional del gen VDJH (IgVH)	Siempre	Siempre
Nivel sérico de $\beta$ -2 microglobulina	Recomendable	Siempre
TAC del tórax, abdomen y pelvis	Generalmente no indicado	Recomendable
Imagen de resonancia magnética, Tomografía por emisión de positrones	Generalmente no indicado	Generalmente no indicado
Ecografía abdominal**	Posible	Generalmente no indicado

**Fuente:** <https://www.abbvie.es>

**Anexo 5.** Artículos seleccionados.

N°	Año	Base de datos	Autor	Título en inglés	Título en Español
	2016	Google Académico	A. Lassaletta	Leukemias. Acute lymphoblastic leukemia	Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda
1.	2022	Google Académico	Rosales C, Abello V, Otero D, Quintero G, Bermudez C, et al.	Clinical practice guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica
2.	2018	Google académico	Martínez M, Velásquez O, Guerrero Y.	Immunophenotypic classification of Acute Lymphoblastic Leukemia in children attended at the Children's Hospital "Manuel de Jesús Rivera-La Mascota" in the period January 2015-August 2017.	Clasificación inmunofenotípica de la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños atendidos en el Hospital Infantil "Manuel de Jesús Rivera-La Mascota" en el periodo Enero 2015-Agosto 2017
3.	2017	Google Académico	Alvarado M, et al.	Treatment guideline for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma.	Guía de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
4.	2017	InfoMed	Borrego-Cordero G, González-Hernández O, Valdés-Sojo C.	Patient with clinical diagnosis of acute lymphoid leukemia-T	Paciente con diagnóstico clínico de leucemia linfocítica aguda T
5.	2020	Dialnet	Mancero Rodríguez, M. J., Arellano Salinas, K. D. la P.,	Acute lymphoblastic leukemia diagnosis	Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico

			Santo Cepeda, K. A., & Rodríguez Revelo, M. E		
6.	2015	Elsevier	Layton C.	Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia: Possible molecular markers	Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares
7.	2016	Elsevier	Viscaíno M, Lopera E, Matínez L, Reyes I, Linares A.	Comprehensive guide for early detection, diagnosis, treatment and monitoring of acute leukemia lymphocytic leukaemiaid children and teens	Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocida aguda en niños, niñas y adolescentes
8.	2014	Pubmed	DeGennaro J	Chronic lymphocytic leukemia	Leucemia linfocítica crónica
9.	2022	Google Académico	Emadi A, York J.	Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Leucemia linfocítica crónica (LLC)
10.	2019	Medigraphic	Triana M, Marsán S, Sánchez B, Díaz D.	B-cell chronic lymphoid leukemia: a review of its etiopathogenic, molecular and prognostic aspects	Leucemia linfocida crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos
11.	2017	Medigraphic	Pino D, Sánchez M, Marsán V, Casado I, Macias C.	Aspects of some entities within chronic lymphoproliferative syndromes: chronic lymphocytic leukemia.	Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: La leucemia linfocida crónica / General
12.	2021	Medigraphic	Bouzas L, Feldman F, Barquet J, Scornajenghi A, Lauría W, Rey G.	Acute lymphoblastic leukemia and pregnancy: clinical case report	Leucemia linfoblástica aguda y embarazo: reporte de un caso clínico

13.	2022	Pubmed	Lemes V, Gutiérrez M, Fernández F, Riesco S	Type B acute lymphoblastic leukemia. The importance of early diagnosis	Leucemia linfoblástica aguda tipo B. La importancia de un diagnóstico precoz
14.	2013	Infomed	Carbonell D, Gómez Y, De la Cruz M.	Acute lymphoblastic leukemia. Report of a case.	Leucemia Linfoblástica aguda. Presentación de un caso.
15.	2022	Dialnet	Saralegui N, Martinez M, Ferrer P, Ferrerueta R, Coloma T.	Case report: Leukemia debut in pediatric.	Caso clínico: Debut de leucemia en pediatría
16.	2014	Medigraphic	Valdespino M	B-cell chronic lymphocytic leukemia: A personalized view of the clinical and molecular aspects	Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular
17.	2014	Infomed	Carrillo J, Gil G, García M	Chronic lymphocytic leukemia / Small cell lymphocytic lymphoma.	Leucemia linfocítica crónica / Linfoma linfocítico de células pequeñas.
18.	2017	Infomed	Duque L, Betancourt G, Betancourt G de J, Junco MD	Chronic lymphocytic leukemia with ocular infiltration	Leucemia linfocítica crónica con infiltración ocular
19.	2017	Pubmed	Perez M, Marles M, Garro I.	Chronic lymphocytic leukemia. Apropos of a case (poster)	Leucemia linfática crónica. A propósito de un caso (póster)
20.	2015	SAH	Conte G, Figueroa G, Salech F	Spontaneous clinical remission after ten years follow up of Chronic Lymphocytic Leukemia: a case reported	Mejoría clínica espontánea en 10 años de Leucemia Linfática Crónica: reporte de un caso
21.	2017	Scielo	Tiol A, Enzaldo P.	Pre-bacute lymphoblastic leukemia: case report and literature review	Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura

22.	2019	Scielo	Campos A, Rios K, Rey L, De Los Reyes I, Guzmán P, Peñaloza N, et al	Lymphoblastic Leukemia in a Pediatric Patient: Case Report in the Pediatric Oncopediatrics Service of Hospital Universitario San Ignacio	Leucemia linfoide aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de Oncopediatría del Hospital Universitario San Ignacio
23.	2018	Scielo	Nina N, Sardinas S.	Induction outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia in The hospital del niño "ovidio aliaga uria", period 2013-2015: case series	Resultados de la inducción en niños con leucemia Linfoblástica aguda en el hospital del niño "ovidio aliaga Uria", periodo 2013-2015: serie de casos
24.	2014	Infomed	Bigorra L.	84-year-old patient with lymphatic leukemia. Chronic, fatigue and subictericia.	Paciente de 84 años con leucemia linfática Crónica, cansancio y subictericia.
25.	2017	Scielo	Herrera S, et al.	Testicular infiltration due to acute lymphoblastic leukemia presented as a testicular mass: a case report	Infiltración testicular por leucemia linfoblástica aguda, presentándose como masa testicular: reporte de un caso
26.	2021	Redalyc	Ucroz A, et al.	Chronic lymphocytic Leukemia and deletion of the TP53 gene: Case report and literature review	Leucemia linfocítica crónica y delección del gen TP53: reporte de un caso y revisión de la literatura
27.	2019	Infomed	Sánchez M, González-Gascón I, Hernández JÁ, Hernández JM.	Clinical and mutational characterization of patients with chronic lymphocytic leukemia with multiple chromosomal gains.	Caracterización clínica y mutacional de pacientes con leucemia linfocítica crónica con múltiples ganancias cromosómicas

28.	2020	Scielo	Lavaut K, González S.	Atypical hybridization patterns in Cuban patients with leukemias.	Patrones de hibridación atípicos en pacientes cubanos con leucemias
29.	2016	Medigraphic	Hernández Aguilar N, Lavaut Sánchez K, Ruiz Moleón V.	Hybridization patterns of BCR / ABL1 gen in cuban patients with leukemia	Patrones de hibridación del gen de fusión BCR/ABL1 en pacientes cubanos con leucemia
30.	2020	Scielo	Castro YC, Utrera R.	Identification of molecular alterations in Venezuelan patients with acute lymphoblastic leukemia diagnosis	Identificación de alteraciones moleculares en pacientes Venezolanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda