



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**

**Facultad de la Salud Humana**

**Carrera de Laboratorio Clínico**

**miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática.**

**Trabajo de Integración Curricular  
para la obtención del título de  
Licenciado en Laboratorio Clínico**

Autor:

Jilson Francel Villalta Castillo

Director:

Licda. María del Cisne Loján Gonzáles, M.Sc.

Loja-Ecuador

2024

# Certificación



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF**

## CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **Lojan Gonzalez Maria del Cisne**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática**, perteneciente al estudiante **JILSON FRANCEL VILLALTA CASTILLO**, con cédula de identidad N° **1150631727**. Certifico que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular** se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 25 de Agosto de 2023



MARIA DEL CISNE  
LOJAN GONZALEZ

F)-----

**DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR**



Certificado TIC/TT.: UNL-2023-000685

1/1  
*Educamos para* **Transformar**

## **Autoría**

Yo, **Jilson Francel Villalta Castillo**, declaro ser autor del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de cualquier tipo de reclamo y acciones legales por el contenido expuesto. De igual manera, acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional-Biblioteca Virtual.

**Firma:** 

**Cédula de identidad:** 1150631727

**Fecha:** 18 de marzo del 2024

**Correo electrónico:** [jilson.villalta@unl.edu.ec](mailto:jilson.villalta@unl.edu.ec)

**Teléfono:** 0994425190

## **Carta de autorización**

Carta de autorización por parte del autor, para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo, del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación.

Yo, **Jilson Francel Villalta Castillo**, declaro ser autor del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación denominado: **miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios podrán usar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tengan convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, suscribo, en la ciudad de Loja, a los 18 días del mes de marzo de dos mil veinticuatro.

**Firma:** 

**Autor:** Jilson Francel Villalta Castillo

**Cédula de identidad:** 1150631727

**Dirección:** Parroquia el Lucero, calle 3 de Diciembre por la vía antigua. Calvas, Loja, Ecuador

**Correo electrónico:** jilson.villalta@unl.edu.ec

### **DATOS COMPLEMENTARIOS:**

Licda. María del Cisne Loján Gonzáles M.Sc.

**Directora de Trabajo de Integración Curricular:**

## **Dedicatoria**

Al culminar con una de mis metas propuestas a lo largo de mi vida, con esfuerzo, sacrificio, paciencia y en ciertos casos estrés, dedico este logro a mis padres Miguel Villalta y Alvarita Castillo, a mis hermanos Edison Villalta y Claudia Villalta, quienes con su aprecio, motivación y apoyo incondicional supieron guiarme e impulsarme a seguir adelante a pesar de los obstáculos. También a mis familiares, amigos cercanos y a Jessica, mi pareja y mi mejor amiga, quienes de una u otra manera me acompañaron y respaldaron en todo momento. Me agradezco a mi mismo por no rendirme ante las adversidades, por seguir soñando y por seguir aprendiendo a lo largo del camino.

A todos ellos dedico este logro.

*Jilson Francel Villalta Castillo*

## **Agradecimiento**

Expreso mi completo agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana y a la Carrera de Laboratorio Clínico en donde me formé profesionalmente y adquirí los conocimientos necesarios para desenvolverme en el ámbito social, laboral y profesional.

A todos mis docentes, que a lo largo de la carrera supieron guiarme e impartirme sus conocimientos, enseñanzas y experiencias, por lo cual expreso mi sincera gratitud. Especialmente a la Lic. María del Cisne Loján González M.Sc., docente de la carrera, directora de mi Trabajo de Integración Curricular, y mi mentora, que, a lo largo de todo este tiempo, además de impartir sus conocimientos, me ha guiado, enseñado y formado profesionalmente y como una mejor persona. Le expreso mi eterna gratitud, deseándole siga conservando su calidad de persona y siga guiando a más personas por el sendero del conocimiento.

*Jilson Francel Villalta Castillo*

## Índice de contenido

<b>Portada.....</b>	<b>i</b>
<b>Certificación.....</b>	<b>ii</b>
<b>Autoría.....</b>	<b>iii</b>
<b>Carta de autorización.....</b>	<b>iv</b>
<b>Dedicatoria .....</b>	<b>v</b>
<b>Agradecimiento.....</b>	<b>vi</b>
<b>Índice de contenido.....</b>	<b>vii</b>
Índice de tablas .....	ix
Índice de anexos .....	x
<b>1. Título.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Resumen .....</b>	<b>2</b>
Abstract.....	3
<b>3. Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Marco teórico .....</b>	<b>7</b>
4.1. Leucemia linfoblástica aguda (LLA).....	7
4.2. Clasificación de la Leucemia linfoblástica aguda. ....	8
4.3. Epidemiología.....	9
4.4. Factores de riesgo y determinantes socioeconómicos .....	10
4.5. Cáncer y epigenética.....	10
4.6. miARNs y LLA. ....	11
4.7. Principales miARN en LLA .....	13
<b>5. Metodología .....</b>	<b>14</b>
5.1. Diseño del estudio .....	14
5.2. Criterios de elegibilidad .....	14

5.2.1. Criterios de inclusión:.....	14
5.2.2. Criterios de Exclusión: .....	14
5.3. Fuentes de información .....	15
5.4. Estrategia de búsqueda y selección del estudio.....	15
5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos .....	16
5.6. Lista de datos .....	16
5.7. Evaluación de la calidad de los estudios .....	17
5.8. Síntesis de resultados.....	18
5.9. Difusión de resultados .....	19
<b>6. Resultados.....</b>	<b>20</b>
6.1. miARNs asociados a la regulación de genes en LLA pediátrica.....	20
6.2. miARNs como biomarcadores diagnósticos en la LLA pediátrica. ....	27
6.3. Papel pronóstico de los miARNs en la LLA pediátrica.....	32
<b>7. Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>43</b>
<b>9. Recomendaciones.....</b>	<b>45</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>46</b>
<b>11. Anexos .....</b>	<b>53</b>



## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Resultados en base al primer objetivo: Describir los miARNs partícipes en la expresión de genes de la leucemia linfoblástica aguda .....	22
<b>Tabla 2.</b> Resultados en base al segundo objetivo: Analizar los miARNs como biomarcadores diagnósticos en la leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos.....	29
<b>Tabla 3.</b> Resultados en base al tercer objetivo: Investigar el papel pronóstico de los miARN vinculados en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos .....	34

## Índice de anexos

<b>Anexo 1.</b> Diagrama de Flujo y fases para la revisión sistemática en base al modelo PRISMA.....	53
<b>Anexo 2.</b> Diagrama de flujo para la búsqueda y selección de estudios en base al modelo PRISMA.....	54
<b>Anexo 3.</b> Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática .....	55
<b>Anexo 4.</b> Rúbrica de calificación de para la herramienta JBI (Instituto Joanna Brigge).....	63
<b>Anexo 5.</b> Tabla de evaluación de sesgo de cada estudio incluido en la revisión sistemática empleando la herramienta JBI (Instituto Joanna Brigge).....	63
<b>Anexo 6.</b> Rúbrica de calificación de para la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).....	64
<b>Anexo 7.</b> Tabla resumen de la evaluación de la calidad de la revisión sistemática según la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).....	64
<b>Anexo 8.</b> Tabla general de la evaluación de la calidad de la revisión sistemática según la herramienta PRISMA .....	65
<b>Anexo 9.</b> Lista de verificación de resúmenes PRISMA.....	70
<b>Anexo 10.</b> Informe de pertinencia del proyecto de integración curricular.....	72
<b>Anexo 11.</b> Certificado de Traducción del resumen .....	73

## **1. Título**

miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática.

## 2. Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una de las neoplasias más frecuentes en pediátricos dada su heterogeneidad, alta tasa de recaída, mortalidad y resistencia a múltiples medicamentos. Las deleciones, traslocaciones y reordenamientos génicos, son sus principales causas, al igual que modificaciones postranscripcionales originadas por miARNs que regulan procesos celulares, desarrollo y progresión de LLA. El objetivo de esta revisión fue investigar los miARNs asociados a LLA enfatizando su valor diagnóstico y pronóstico en pacientes pediátricos. La metodología empleó el modelo PRISMA de búsqueda sistemática de información, incluyéndose diecinueve artículos, diez estudios de cohorte, cuatro experimentales, dos transversales y dos de casos y controles. Todos reúnen un total de 1029 pacientes pediátricos. Se verificó el riesgo de sesgo de cada estudio mediante la herramienta JBI (Instituto Joanna Briggge), y la calidad de la revisión sistemática mediante la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). Como resultados, treinta y nueve miARNs fueron estudiados, algunos se regularon al alza como miR-181a, miR-149, miR-155 y miR-146a, cuyos genes directos EGR1a, JunB, ZNF238 y STAT1, respectivamente, se regularon a la baja, otros, cuya expresión estuvo reducida se asociaron con la falta de regulación de ciertos oncogenes. Los miARNs seleccionados para evaluar el valor diagnóstico mostraron alta sensibilidad y especificidad; miR-125b-1 y miR-203 constituyeron marcadores circulantes eficaces; miR-28-3p y miR-378a-3p destacaron con  $AUC-ROC \geq 80\%$ ; miR-638 y miR-92a combinados mostraron potencial discriminativo; mientras que miR-146a fue el mejor biomarcador diagnóstico con AUC-ROC de 1. Por otro lado, al analizar el valor pronóstico se constató que miR-100 expresado a la baja y miR-210 expresado al alza, estuvieron asociados a un mal pronóstico; miR-221 y miR-21 sobreexpresados pronostican tasas de supervivencia más cortas, tanto supervivencia general (OS) como libre de enfermedad (DFS); miR-92a y miR-638 fueron indicadores de mal pronóstico, mientras miR-146a reducido en LLA postratamiento, sugirió un buen pronóstico. En conclusión, varios miARNs influyen en la regulación génica en LLA pediátrica, cuya regulación positiva o negativa modulan determinados genes ya sean supresores de tumores como oncogenes. Múltiples miARNs presentaron potencial diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, sobresaliendo miR-146a. Mientras que la sobreexpresión de miR-100, miR-221, miR-21, miR-326, entre otros, fueron indicadores de mal pronóstico, en comparación a la reducción del miR-146a asociado con un buen pronóstico en LLA.

*Palabras clave:* Leucemia; cáncer; miARN; diagnóstico; pronóstico; pediátricos.

## Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (LLA) is one of the most frequent neoplasms in pediatric patients because of its heterogeneity, high rate of relapse, mortality, and resistance to multiple medications. The deletions, translocations, and gene rearrangements are its main causes, as post-transcriptional modifications originate from miRNAs that regulate the cell process, development, and progress of LLA. The objective of this revision was to search the miRNA associated with LLA emphasizing its diagnosis and prognosis with pediatric patients. The methodology used was the PRISMA model systematic information research, including nineteen articles, ten cohort studies, four experimentations, two transversal, and two cases and controls. All of these with a total of 1029 pediatric patients. It verified the bias risk of each study through the JBI tool (Joanna Bridgges Institute), and the systematic revision of quality with the PRIMAS tool (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). As a result, thirty-nine miRNAs were studied. Some were regulated according to their increase like miR-181a, miR-149, miR155, and miR146a, which genes are direct from EGT1a, JunB, ZNF238, and STAT1, respectively, were regulated to its decrease, others were its expression was reduce got associate with the regulation of some oncogenes. The miRNAs selected to evaluate the diagnostic value showed high sensibility and specificity, while others, with expression reduced associated with the lack of regulation of some oncogenes. The miRNAs selected to evaluate the diagnostic showed a high sensibility and specificity; miR-125b-1 and miR-203 constituted efficient circulating data; miR28-3p and miR378a-3p stand out with AUC-ROC>80%; miR638 and miR-92a combined show discriminative potential; while miR-146 was the best biomarker diagnostic with AUC-ROC of 1. On the other hand, to analyse the outlook it was checked that miR-100 express going down and miR-210 express to up, were associated with a bad diagnosis; miR221 and miR-21 overexpressed given survival rates shorter, as general survival (SV), as free of illness (DFS); miR-92a and miR638 were forms of a bad diagnosis, while miR146a- reduce in LLA posttreatment arrive a good prognostic. In conclusion, some miARNS take part in the genetical in pediatric LLA, in which positive or negative regulation modulates certain genes whether they are of tumors like oncogenes. Multiple miARNS present a potential diagnosis with a high sensibility and specificity, highlighting miR-146a. While the overexpression of miR-100, miR-221, miR-21, miR-326, among others, were pointers of a bad diagnosis, comparing the reduction of miR-146a associate with a good prognosis in pediatric LLA.

*Keywords:* Leukemia; cancer; miRNA; diagnosis; prognosis; pediatrics.

### 3. Introducción

La proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras en la médula ósea y sangre periférica son característicos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), conocida como una de las neoplasias más frecuentes en la población pediátrica. Constituye una enfermedad compleja y heterogénea con una alta tasa de recaídas, mortalidad y resistencia terapéutica, a pesar de los avances en el tratamiento. Las manifestaciones clínicas se asocian con anomalías hematológicas como petequias o púrpura, además, fiebre, palidez, infecciones recurrentes y linfadenopatías, esto ocasionado por la proliferación descontrolada de células T o B, llegando inclusive a invadir el sistema nervioso central (SNC) y alterar la constitución normal de la médula ósea mediante su reemplazo. Se presenta una incidencia a nivel mundial de 75 casos por cada 100 000 habitantes. En Ecuador esta enfermedad representa del 75 a 80% de las leucemias agudas (Ministerio de Salud Pública, 2022). Su origen se debe a modificaciones genéticas como deleciones, translocaciones, y reordenamientos en genes responsables de regular la proliferación, diferenciación y ciclo celular de la línea linfoide, sin embargo, también se ven inmersas otras biomoléculas, como los microARNs (miARN o miR) encargados de regular la expresión génica a nivel postranscripcional (Shafique & Tehsin, 2018). No obstante, para mejorar el diagnóstico y la creación de terapias más efectivas y personalizadas, es necesario comprender los mecanismos moleculares subyacentes y encontrar nuevos biomarcadores.

Se ha descubierto que los miARNs son parte de una compleja red de regulación génica, responsables de regular epigenéticamente una variedad de procesos celulares, incluido el desarrollo y progresión de la LLA. Los miARNs, son pequeñas moléculas de ARN no codificante con una longitud de alrededor de 18 a 25 nucleótidos, los cuales regulan o inhiben la expresión génica después de la transcripción al unirse a secuencias complementarias de ARN mensajero (ARNm) impidiendo su traducción para la síntesis de nuevas proteínas o promoviendo su degradación, procesos que al alterarse ocasionan cambios críticos en el desarrollo normal de las células, inhibiendo la apoptosis, favoreciendo la angiogénesis, además de promover el crecimiento celular descontrolado, migración celular y evasión del sistema inmunitario, característico de las células neoplásicas. Los miARNs también pueden encargarse de regular uno o múltiples genes, algunos pueden actuar como supresores de tumores al reducir la expresión de oncogenes, mientras que otros miARNs al encontrarse sobreexpresados pueden contribuir al desarrollo neoplásico al encontrarse afectando a genes supresores de tumores (Drożak et al., 2022).

A pesar de los avances logrados en la identificación de miARNs relacionados con la LLA, es esencial llevar a cabo una evaluación exhaustiva de su función en la regulación epigenética de esta enfermedad. Esto implica adentrarnos en los mecanismos subyacentes y las modificaciones génicas necesarias para desencadenar la patología.

Para una comprensión más completa de la contribución de los miARNs a la LLA y su potencial como biomarcadores diagnósticos, pronósticos e incluso como posibles dianas terapéuticas, es necesario abordar varias inquietudes dentro de la investigación. En primer lugar, se deben identificar los miARNs clave involucrados en este proceso. Entre ellos, se destacan aquellos que experimentan una regulación al alza en la LLA, como el miR-181, miR-128 y miR-155, así como aquellos que sufren una regulación a la baja, como el miR-125b, miR-142, miR-196b y el miR-233 (Kyriakidis et al., 2022).

Identificar estos miARNs, requiere investigar sus mecanismos moleculares, ya que cada uno desempeña una función única y actúa sobre genes blanco específicos. Este conocimiento detallado es de mucha importancia, ya que nos permitirá comprender mejor cómo contribuyen a la LLA y cómo podrían utilizarse dentro del ámbito clínico. Además, para consolidar su utilidad clínica, es imperativo validar a los miARNs como biomarcadores tanto diagnósticos como pronósticos, debido a su participación en el desarrollo y progresión del cáncer, emergiendo como candidatos primordiales para convertirse en dianas terapéuticas en el tratamiento de la LLA (Fathi et al., 2021).

Por lo tanto, esta investigación tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática enfocada a evaluar el potencial diagnóstico y pronóstico de los miARNs en la LLA en la población pediátrica cuyos tres objetivos específicos fueron: describir los miARNs partícipes en la expresión de genes de la leucemia linfoblástica aguda; analizar los miARNs como biomarcadores diagnósticos en la leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos; investigar el papel pronóstico de los miARN vinculados en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos. Además, esta revisión fue de vital importancia debido a que, evaluar el papel de los miARNs en la regulación epigenética de este cáncer hematológico, permitirá un mejor entendimiento de la enfermedad y en base a ello, el posible desarrollo futuro de métodos terapéuticos más precisos. No obstante, la identificación y validación de los miARNs como biomarcadores diagnósticos y pronósticos, podrían ofrecer nuevas estrategias para el manejo

clínico de la LLA y, potencialmente, mejorar los resultados de los pacientes, su calidad de vida y la respuesta frente a la administración de medicamentos. Sin embargo, es preciso considerar el seguimiento de un amplio número de investigaciones y estudios actuales para confirmar y validar los hallazgos obtenidos hasta el momento, ya que es un ámbito relativamente desconocido en miras a nuevos descubrimientos y estudios, sobre todo en nuestro contexto geográfico. Por ende, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los miARNs involucrados en los cambios epigenéticos de genes blancos asociados a la leucemia linfoblástica aguda y hasta qué punto sirven como herramientas diagnósticas y pronósticas en la población pediátrica?



## 4. Marco teórico

### 4.1. Leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Se cataloga como una de las neoplasias más comunes en la etapa infantil con más de una cuarta parte de diagnosticados en edades inferiores a los 19 años, presentando síntomas inespecíficos como palidez, fiebre, anomalías hematológicas como hematomas, púrpura, trombocitopenia, anemia, leucopenia, petequias, equimosis, presencia de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, e infecciones periódicas. En un 5 % se debe al crecimiento descontrolado de células linfoides B maduras, del 10-15 % de células T y del 80-85 % por la proliferación anormal de células pre-B (Chang et al., 2021).

Es el cáncer más frecuente en pediatría, a pesar que afecta a todas las edades. Dentro de sus consecuencias se evidencia el reemplazo de la médula ósea, infiltración al SNC y a otros órganos por células malignas, acompañado de un alto índice de blastocitos, derivados de la proliferación descontrolada y supervivencia aumentada de células hematopoyéticas progenitoras con diferenciación celular anómala, afectando, por tanto, al linaje de células T y B. A su vez, tras el crecimiento descontrolado de células blásticas linfoides, ocurre dolor óseo, tomando en cuenta la disfunción de precursores eritroides, granulocitos y megacariocitos, dando como resultado la sustitución de células normales por malignas. Evidentemente, existen otras complicaciones como la presencia de tumores y quistes, la primera afectando a menores de 15 años en un 25% y la segunda a menores de 19 años en un 19% (José et al., 2020).

Para el diagnóstico preliminar es necesaria una buena anamnesis en base a síntomas y signos compatibles. Los pacientes con diagnóstico presuntivo se complementan con un hemograma y frotis de sangre periférica (FSP), siendo posible encontrar anemia en un 80% de los casos, leucocitosis con mayor prevaencia de linfoblastos en un 50% y trombopenia en un 75%, mientras que en el FSP suelen observarse linfoblastos, a pesar que no en todos los casos pueden ser evidentes. Sin embargo, para llevar a cabo el diagnóstico definitivo se necesita aspirado de médula ósea con el fin de analizar la parte morfológica, molecular y citogenética y con ello determinar el subtipo de LLA, confirmando el diagnóstico al encontrar como mínimo un 25% de blastos. De igual forma, suele requerirse un examen de líquido cefalorraquídeo para descartar posibles afecciones al SNC, al igual que análisis complementarios como ecografía abdominal, radiografía de tórax, bioquímica sanguínea sumado el análisis de transaminasas, ácido úrico, LDH, etc.,

pruebas serológicas como VIH, CMV, hepatitis, herpes, además de inmunoglobulinas y pruebas de coagulación. En casos de presentar un cuadro febril se requiere realizar cultivos de orina, sangre o de las posibles lesiones (Valencia et al., 2022).

#### **4.2. Clasificación de la Leucemia linfoblástica aguda.**

La LLA posee múltiples alteraciones inmunofenotípicas, morfológicas y genéticas tomando en cuenta el estadio de la enfermedad y subgrupos. Estos últimos, según la Clasificación Franco Americana Británica (FAB), se la divide en tres grupos; L1, L2 y L3 y de cada uno de ellos va a depender la selección del enfoque terapéutico apropiado. El grupo L1 se caracteriza por presentar células pequeñas  $<12 \mu\text{m}$ , sin nucleolo aparente, escaso citoplasma, forma nuclear regular y relación núcleo citoplasma elevada. En L2 existen células grandes aproximadamente el doble de un linfocito pequeño  $>12 \mu\text{m}$ , cromatina nuclear variada de finamente difusa a presentar una condensación gruesa, forma nuclear irregular en forma de muescas o hendiduras, nucléolo casi siempre presente y citoplasma abundante con una marcada basófila citoplasmática. En cambio, en el grupo L3 presentan un tamaño celular grande y homogéneo, cromatina densa con punteado fino, núcleo redondo, oval o regular, observación de uno o más nucléolos, citoplasma abundante y basofilia citoplasmática intensa, esta suele denominarse linfoma de Burkitt. Cada subtipo se divide a su vez tomando en cuenta su inmunofenotipo, cuyos principales son; células pre-B y células pre-T (Bain & Estcourt, 2013).

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través la Clasificación del Consenso Internacional (ICC) ha clasificado a la LLA tomando en cuenta información clínica, citogenética y molecular con énfasis en el transcriptoma completo y agrupación según la expresión génica, tomando en cuenta el análisis citogenético sistémico e inmunofenotípico, dividiéndolo en tres subgrupos para la LLA de linaje B. El grupo 1 se denomina leucemia linfoblástica de células beta (LLA-B), el grupo 2 representa la LLA-B no específico de órganos, mientras que el grupo 3 comprende las leucemias linfoblásticas con anomalías genéticas recurrentes, mencionadas a continuación (Duffield et al., 2023).

- LLA-B con t (v;11q23); MLL reordenado.
- LLA-B con t (9;22) (q34; q11.2), BCR-ABL1.
- LLA-B con t (5;14) (q31; q32) IL3-IGH.
- LLA-B con t (12;21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).

- LLA-B con t (1;19) (q23; p13.3) TCF3-PBX1.
- LLA-B con hiperdiploidía.
- LLA-B con hipodiploidía.

En el caso de la LLA de linaje T, su clasificación comprende dos grupos. El primero es la LLA precursora temprana de células T (ETP) caracterizada por la activación y desregulación del gen BCL11B, el cual es un factor de transcripción del linaje T, además, este subtipo incluye el reordenamiento de BCL11B-TLX3. En el segundo grupo se encuentran las entidades provisionales en LLA-T, responsables de la activación aberrante de diversas familias de factores de transcripción, entre las más importantes destacan TAL1/2-r (reordenamientos de TAL1 o TAL2), TXL3-r y TLX1-r, HOXA desregulado, LMO1/2-r, SPI1-r y NKX2-r. Cada entidad posee características inmunofenotípicas y genéticas distintas, por lo cual el pronóstico y tratamiento de los pacientes suele verse afectado (Duffield et al., 2023).

La LLA de linaje B al ser una de las más frecuentes, de todos los subgrupos, la hiperdiploidía y el reordenamiento de t (9;22) se consideran como pronósticos deseables, mientras que tratándose del reordenamiento del MLL e hipodiploidía constituyen malos pronósticos. A su vez la t(1;19) (q23;p13.3) TCF3-PBX1, encargada de expresar la proteína de fisión E2A-PX1 responde mal a la terapia con antimetabolitos, pero mejor frente a la quimioterapia. Dentro de estas dos clasificaciones, la estipulada por la OMS es más apropiada que la FAB (Rehman et al., 2018).

### 4.3. Epidemiología

Según una estimación realizada por la Sociedad Americana Contra el Cáncer, aproximadamente 6 560 casos fueron diagnosticados con LLA en el 2023, de los cuales, 3 660 son hombres y 2 880 mujeres, estimando la muerte de 1 390 personas por esta neoplasia. A pesar que la LLA es el tipo de neoplasia más común en menores de 20 años, su incidencia tiende a ser baja con 1,29 casos por cada 100 000 habitantes encontrándose con una incidencia máxima en edades comprendidas entre 2 a 5 años, mientras que, a nivel global, considerando todas las franjas de edad, se registra una incidencia de 75 casos por cada 100,000 habitantes. A partir de los 20 años de edad el riesgo de padecer LLA disminuye hasta mediados de los 30 años y empieza su aumento posterior a los 50, aumentando la incidencia y el riesgo en poblaciones hispanas en comparación a otros grupos étnicos y raciales, debido a polimorfismos genéticos, en especial tratándose del gen *ARID5B* (Factor de inducción de ARN/DNA 5B), cuya función es regular la expresión de genes específicos

controlando la transcripción de ARN a partir de ADN, asociado con varias funciones biológicas como la respuesta inmunológica, regulación del ciclo celular y diferenciación, de igual forma, relacionado a la susceptibilidad a ciertas enfermedades como la LLA (American Cancer Society, 2023).

Países desarrollados presentan los mayores índices de incidencia, encontrándose dentro Estados Unidos de América, Italia, Suiza y Costa Rica, en cambio países africanos y asiáticos presentan tasas más bajas (Martínez et al., 2022).

#### **4.4. Factores de riesgo y determinantes socioeconómicos**

El apareamiento de LLA puede estar relacionado a la exposición a altos niveles de radiación, por ejemplo, quimioterapias, exposición frecuente a rayos X o tomografías computarizadas (CT), además, exposición a sustancias químicas que incluyan benceno, humo del cigarrillo, detergentes, productos de limpieza, disolventes de pinturas, al igual que infecciones virales ocasionadas por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) que ocasiona LLA de células T o el virus del Epstein-Barr asociado al linfoma de Burkitt. También pueden verse inmersos síndromes genéticos como el síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Klinefelter, síndrome de Bloom, Neurofibromatosis, Ataxia-telangiectasia y síndrome de Li-Fraumeni. En base a la edad es más probable que suceda en menores de 18 años y mayores de 50 años. Según el sexo es más común encontrarlo en hombres que en mujeres, sin embargo, existen algunos factores de riesgo que aún no han sido demostrados y su origen es incierto, ya sea la exposición a campos electromagnéticos como la exposición cercada de líneas eléctricas, exposición a hidrocarburos, pesticidas, tabaquismo y exposición a tintes de cabello (Martínez et al., 2022).

#### **4.5. Cáncer y epigenética**

Para el desarrollo de los organismos vivos son necesarios procesos e instrucciones genéticas complejas, dando como resultado organismos funcionales. El genotipo modula los cambios metabólicos, hormonales y fisiológicos por medio de la expresión y regulación génica, mientras que el fenotipo está regido por la transcripción y traducción del ADN. Sin embargo, existen otros procesos adicionales necesarios para que ello pueda ejecutarse, es aquí donde aparece la epigenética, encargada de estudiar la función y expresión de genes y sus cambios, los cuales tienden a ser de carácter hereditario (ya sea meiótico o mitótico) sin implicar alteraciones en la secuencia de ADN. En los mamíferos, existen tres tipos de cambios epigenéticos, la metilación del ADN, la

modificación de las histonas (acetilación y metilación) y los ARN no codificantes. La alteración de estos procesos provoca patrones epigenéticos anormales, involucrando genes críticos que modifican factores como la apoptosis, diferenciación y proliferación celular, característicos del cáncer. Por ende, se puede atribuir el cáncer a la combinación entre alteraciones genéticas y epigenéticas que activan ciertas vías de carcinogénesis. A su vez, se han descubierto evidencias que señalan que la reprogramación epigenética constituye un eje clave en el inicio del cáncer, favoreciendo la clonación de células aberrantes que provocará las subsecuentes neoplasias (Ramassone et al., 2018).

A nivel celular el cáncer actúa inhibiendo la apoptosis, promoviendo la angiogénesis, señalización espontánea del crecimiento celular, aumento en el potencial de replicación, evasión del sistema inmunitario y alteraciones en múltiples vías metabólicas, en contraparte, las células normales requieren de procesos estrictos para la correcta división y replicación, mediado por factores de transcripción, vías de señalización entre otros, con el fin de asegurar la homeostasis celular y recurrir a la apoptosis en el caso de desarrollarse células anormales. Por ende, en la LLA estos mecanismos celulares se encuentran comprometidos dando como resultado la presencia de células blásticas malignas. No obstante, la epigenética en el cáncer posee un rol muy importante, ya que no solo es necesaria la presencia de mutaciones o aberraciones genéticas para que se produzca, sino que pueden verse inmersos otros procesos y biomoléculas, como los microARNs, estos, según investigaciones actuales, desempeñan un papel sustancial en el diagnóstico, pronóstico e inclusive tratamiento de diferentes tipos de neoplasias, incluyendo a la LLA (Zhang et al., 2021).

#### **4.6. miARNs y LLA.**

Los ARN no codificantes pueden presentarse como ARN no codificante de cadena larga (LncRNA) y ARN no codificante de cadena corta (microARN o miARN). Fueron descubiertos en 1993, son pequeñas moléculas de ARN de 18 a 25 nucleótidos que participan en la regulación epigenética, inhibiendo la traducción de ARNm blanco o favoreciendo a su degradación, no obstante, al impedirse este proceso, se interrumpe la síntesis de proteínas o se alteran procesos como el control del ciclo celular, apoptosis, proliferación, diferenciación, modulación del sistema inmune, angiogénesis y secreción de hormonas. Estos pueden encontrarse codificados en determinados intrones de genes destinados a la síntesis de proteínas, o a su vez, en genes individuales que codifica un solo miARN, o clusters en donde varios miARNs son codificados por

un grupo de genes. Su función es regular la expresión de genes involucrados en la síntesis proteica, al igual que la proliferación, desarrollo, diferenciación y apoptosis celular, por lo cual, al originarse la producción aberrante de miARNs es posible el apareamiento de múltiples patologías, entre ellas las neoplasias (Lu & Rothenberg, 2018).

Su biosíntesis comprende varias etapas desde el núcleo hasta su paso al citoplasma. En el núcleo empieza la transcripción de genes de miARN, pasando de ADN a ARN por medio de la ARN polimerasa III, obteniendo un miARN primario (pri-miARN). A continuación, el pri-miARN forma una estructura de doble cadena, la cual es procesada con ayuda de la enzima Drosophila (RNasa III), proteína que se une al ARN de cadena doble y como resultado se obtiene una molécula precursora de miARN (pre-miARN), que a diferencia de la primera su estructura es diferente y longitud menor. El pre-miARN por medio de la Exportina II pasa del núcleo al citoplasma, posteriormente es procesado por la proteína DICER, dando como resultado una molécula de miARN dúplex. Sin embargo, para que los miARNs posean su función reguladora es necesaria la presencia del complejo de silenciamiento génico, RISC (RNA induced silencing complex), para lo cual el miARN dúplex se une a una proteína argonauta (Ago), participando una chaperona, Ago2 elimina la cadena complementaria del miARN dúplex, quedando únicamente la cadena guía, formándose el miARN maduro, el cual origina el complejo RISC básico (miRISC) unido a la proteína Ago, adquiriendo su función de regulación (Matsuyama & Suzuki, 2020).

Los miARN maduros, participan a nivel postranscripcional inhibiendo la expresión de determinados genes, tomando en cuenta que un miARN puede tener determinados ARNm diana. El miARN se encargará de reconocer las secuencias de ARN diana, uniéndose complementariamente, sin embargo, la proteína Ago2 del miRISC es la encargada de determinar el modo de regulación, ya sea inhibiendo y dificultando la traducción o favoreciendo la degradación de los ARNm. Entre los mecanismos más importantes se encuentra la eliminación de ribosomas, degradación de proteínas e inhibición de la elongación de ARNm, inclusive, siendo capaces de modular la señalización de células madre, diferenciación celular y respuesta ante enfermedades infecciosas. Además, los miARNs pueden participar como supresores de tumores u oncogenes, participando activamente en el núcleo, reprimiendo o estimulando la transcripción genética y silenciamiento postranscripcional en base al estado de la cromatina (Catalanotto et al., 2016).

Los perfiles de miARN (miRNoma) tienden a diferir cuando el sistema orgánico se encuentra en estado normal y patológico, tomando en cuenta algunas causas principales como la inapropiada expresión génica, alteración en la transcripción, polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) y mutaciones en las secuencias de los pri-miARN, originando tasas miRNoma alteradas presentes en las neoplasias.

#### **4.7. Principales miARN en LLA**

En la mayoría de tipos de cáncer como, por ejemplo, neoplasias hematológicas e inclusive en tumores sólidos se producen alteraciones en los miARN, cuyos factores modificantes se resumen en anomalías genéticas como traslocaciones y deleciones, sin embargo, ciertos cambios epigenéticos como la hipermetilación de las islas CpG, disminución de miR-124a, regulación baja de miR-152 y miR-9 podría acarrear alteración en la funcionalidad de los miARN ya que estos son supresores de tumores. Los miRNoma varían en base al tipo de leucemia ya sea aguda (LLA) o crónica (LLC), por ejemplo, en el caso de la LLA los principales miARNs son miR-128, miR-181, miR-155, miR-142, siendo el más representativo el miR-128, mientras que en el caso de la LLC se encuentran miR-331, miR-195, miR-29a, miR-29c, miR-34a siendo el más representativo el miR-331 (Zhang et al., 2021).

## 5. Metodología

### 5.1. Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura.

### 5.2. Criterios de elegibilidad

Para la elaboración de este estudio se tomó en cuenta las pautas del sistema Cochrane (Pardal-Refoyo et al., 2020). Rigiéndose por el formato PICO (**P.** Population, **I.** Intervention, **C.** Comparison, **O.** Outcome) con el fin de abarcar los criterios de elegibilidad, y con ello plantear y abordar la pregunta de investigación destinada a ser respondida, planteándose de la siguiente forma:

- **Población:** Pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- **Intervención:** Diagnóstico y pronóstico de LLA mediante los principales miARNs involucrados en la regulación y expresión de sus genes.
- **Comparación:** No se especifica una comparación directa.
- **Resultados:** miARNs involucrados en el diagnóstico y pronóstico de LLA en pediátricos.

#### 5.2.1. Criterios de inclusión:

- Artículos que sean publicados 10 años atrás (2013-2023)
- Publicaciones en idioma inglés y español.
- Estudios cuantitativos, transversales, de caso y controles, de cohorte y experimentales.
- Publicaciones orientadas a miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos
- Publicaciones de texto completo.

#### 5.2.2. Criterios de Exclusión:

- Estudios procedentes de tesis de grado, postgrado.
- Estudios fuera del periodo de tiempo planificado.
- Estudios sin relación al tema de investigación.
- Estudios realizados en animales y únicamente en adultos.
- Información procedente de entrevistas, encuestas, boletines, noticias, disertaciones, análisis secundarios, periódicos, reseñas históricas, enciclopedias páginas web o medios no oficiales (literatura gris).



### 5.3. Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: Pubmed, LILACS, Scopus. Además, la búsqueda se ejecutó dentro de los últimos 10 años (2013-2023).

### 5.4. Estrategia de búsqueda y selección del estudio

Se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) ya que este brinda las pautas para la identificación, búsqueda y selección sistematizada de publicaciones enfocadas en el tema de investigación propuesto (Page et al., 2021), buscando información en diversas bases de datos referente al uso de los miARNs como biomarcadores diagnósticos y pronósticos para la LLA en edad pediátrica, llegando a utilizar los términos MeSH (Medical Subject Headings):

- En inglés: microRNA, miRNA, acute lymphoblastic leukemia, prognosis, diagnosis, pediatric.
- En español: microARN, miARN, leucemia linfoblástica aguda, diagnóstico, pronóstico, pediátricos.

También se usaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): MicroRNA circulant, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia.

Estos fueron asociados a través de los operadores booleanos AND/OR, utilizando las siguientes combinaciones en inglés:

- Primera combinación: ((microRNA) OR (miRNA) AND (acute lymphoblastic leukemia))
- Segunda combinación: ((microRNA) OR (miRNA) AND (acute lymphoblastic leukemia) AND (diagnosis))
- Tercera combinación: ((microRNA) OR (miRNA) AND (acute lymphoblastic leukemia) AND (diagnosis) AND (prognosis))
- Cuarta combinación: ((microRNA) OR (miRNA) AND (acute lymphoblastic leukemia) AND (diagnosis) AND (prognosis) AND (pediatric))

Y en español como:

- Primera combinación: ((microARN) OR (miARN) AND (leucemia linfoblástica aguda))
- Segunda combinación: ((microARN) OR (miARN) AND (leucemia linfoblástica aguda) AND (diagnóstico))

- Tercera combinación: ((microARN) OR (miARN) AND (leucemia linfoblástica aguda) AND (diagnóstico AND (pronóstico)))
- Cuarta combinación: ((microARN) OR (miARN) AND (leucemia linfoblástica aguda) AND (diagnóstico AND (pronóstico)) AND (pediátricos))

Se realizó un cribado inicial para eliminar artículos duplicados, tomando en cuenta la búsqueda preliminar de información en las bases de datos establecidas. Posteriormente, se seleccionó los artículos que contuvieron los términos de búsqueda detallados anteriormente, tomando en cuenta el título y/o el resumen. Además, se eligieron en base a su texto completo y demás criterios de inclusión. Para finalmente revisar los artículos a texto completo con el fin de evaluar el cumplimiento de los criterios de selección y con ello usar los correspondientes para su análisis y discusión, siguiendo el diagrama de flujo plasmado en el anexo 1.

Mediante la búsqueda en bases de datos electrónicos se recopiló un total de 3734 artículos (Scopus=1677, Pubmed=542, LILACS=1515). Luego de realizar la eliminación de duplicados mediante la herramienta Covidence y Ryyan se recuperó 1166 artículos. Posteriormente, tomando en cuenta el título y resumen y con ellos aspectos relevantes a nuestra investigación se eligieron 315 estudios, de los cuales, 237 fueron de texto completo, lo mismos que se analizaron para verificar su elegibilidad en base a los criterios de inclusión, excluyéndose en total 218. Como resultado, 19 artículos se incluyeron para la revisión sistemática, cuyo diagrama se encuentra en el anexo 2.

### **5.5. Proceso de recopilación y extracción de datos**

Se creó una tabla de extracción de información para recopilar las características generales de los 19 estudios. Se incluyeron aspectos como título, autor, año, país, población, tipo de estudio y muestra, objetivos y metodología empleada, plasmando dicha información en el anexo 3. Ello con el fin de verificar cualidades como el tipo de estudio, aspecto que fue de importancia para seleccionar el tipo de lista de verificación a emplear para la evaluación de sesgo, al igual de tener una vista general del origen regional, población involucrada y métodos empleados.

### **5.6. Lista de datos**

Las 19 investigaciones fueron segmentadas en 3 partes, en dependencia de cada objetivo. Por ende, para abordar el primer objetivo, únicamente se consideraron 9 artículos en los cuales se hace referencia al mecanismo de acción de los miARNs frente a sus genes directos, demostrados

por medio de programas bioinformáticos o mediante métodos moleculares como el ensayo dual de luciferasa, la cual es usada para estudiar la actividad de promotores génicos y la regulación de genes (Tabla 1).

Para el segundo objetivo (Tabla 2), se eligieron 8 artículos que hacen referencia al valor diagnóstico de los miARNs mediante el uso de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), la cual es una herramienta analítica y gráfica para comparar y evaluar la capacidad de un sistema de clasificación o diagnóstico en la detección de señales verdaderas y falsas, mediante la sensibilidad (Proporción de verdaderos positivos), especificidad (Proporción verdaderos negativos) y área bajo la curva (AUC), esta última, calculada a partir de la curva ROC refleja la capacidad global de discriminación del ensayo. El valor AUC-ROC varía de 0 a 1, en donde valores iguales a 1, indican un ensayo perfecto que puede discriminar entre sanos y enfermos; valores iguales o inferiores a 0,5 indican la incapacidad de discriminación del ensayo, mientras que valores entre 0,5 a 1, indican cierto grado de capacidad de discriminación, siendo los valores más altos aquellos con mejor rendimiento (Nahm, 2022).

Por otro lado, para abordar el tercer objetivo, se analizaron los estudios que hacen referencia al valor pronóstico de los miARNs en la LLA, se tomó en cuenta de preferencia, artículos en donde se analizó las tasas de supervivencia, ya sea general (OS) o supervivencia libre de enfermedad (DFS), Análisis Multivariante de Riesgos Proporcionales de Cox usada para analizar el efecto de múltiples variables predictoras en el tiempo hasta originarse la enfermedad o muerte, al igual de ciertos artículos en donde se comparan los niveles de expresión en relación al estadio de la enfermedad desde el momento del diagnóstico, remisión o recaída (Tabla 3).

### **5.7. Evaluación de la calidad de los estudios**

Se aplicó la herramienta JBI (Instituto Joanna Brigge), para evaluar el riesgo de sesgo, tomando en cuenta el análisis de estudios observacionales de cohorte, casos y controles, transversales y experimentales (McArthur et al., 2020). Esta herramienta se encarga de evaluar la calidad metodológica de determinados estudios, y ante ello el riesgo de sesgo, basándose en responder una serie de preguntas adaptadas al enfoque de cada tipo de investigación, con un marco de calificación de “sí”, “no”, “poco claro” y “no aplicable”, esperando ser contestadas según el diseño y metodología, interpretándose en tres categorías según la puntuación obtenida, ya sea

riesgo de sesgo bajo ( $\geq 60\%$ ), moderado (50-69%) y alto ( $<50\%$ ), considerando que a menor riesgo de sesgo, la calidad de los estudios es mejor.

De los 19 estudios solo tres presentaron riesgo de sesgo moderado en base en la rúbrica de calificación de la herramienta JBI que se encuentra en el anexo 4, mientras que el resto poseyó riesgo bajo, por lo que, se garantiza fiabilidad y rigor metodológico en cuanto a los resultados y otros componentes evaluados en cada lista de verificación, presente en el anexo 5. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de sesgo por parte del autor ya que fue un trabajo independiente, tomando en cuenta posibles apreciaciones subjetivas, sin embargo, se ha tratado de ser lo más objetivamente posible para evitar este tipo eventos en el análisis de resultados, basándonos en una metodología rigurosa y objetivos bien concretos.

De igual manera, se realizó la evaluación de la calidad de toda la revisión sistemática mediante la herramienta PRISMA, siendo esta una guía que permite mejorar la transparencia y calidad para la elaboración de revisiones sistemáticas en investigación biomédica y salud, en cuya lista de verificación se toma en cuenta el seguimiento de elementos cruciales que deben incluirse en la presentación de la revisión, los cuales garantizan que la revisión sea rigurosa, reproducible y transparente. Por tanto, se obtuvo un porcentaje de riesgo de 78%, catalogándose, acorde a la rúbrica de calificación de PRISMA del anexo 6, como bajo riesgo de sesgo, siendo esto característico de una calidad metodológica aceptable, cuya síntesis y evaluación minuciosa se contemplan en los anexos 7, 8 y 9.

## **5.8. Síntesis de resultados**

Se elaboraron tres tablas según las variables y objetivos, planteadas acorde a los 19 artículos seleccionados para la revisión sistemática analizando los aspectos mayormente asociados con los miARNs en la modulación de genes, mediante estudios que dictaminen su mecanismo de acción (Tabla 1), el valor diagnóstico con el uso de la Curva Operativa del Receptor (ROC) (Tabla 2), al igual que el rol pronóstico de los miARNs a través de las tasas de supervivencia en la LLA pediátrica (Tabla 3). Cada tabla fue elaborada con el fin de analizar objetivamente los resultados de los diferentes estudios centrados en las variables mencionadas en apartados anteriores.

## **5.9. Difusión de resultados**

Los resultados de esta revisión sistemática tienen el propósito de ser presentados y sustentados ante el tribunal designado para obtener el título de Licenciado en Laboratorio Clínico, cumpliendo con la normativa vigente y esperando nuestros hallazgos sean de importancia para investigaciones o revisiones futuras.

## 6. Resultados

Diecinueve estudios fueron incluidos en la presente revisión sistemática, todos en idioma inglés. En torno a la región, diez fueron de Asia, cinco de África, dos de Europa y uno de América Latina, mientras que únicamente un estudio no especifica su ubicación geográfica. Se obtuvieron diez estudios de cohorte, cuatro estudios experimentales, dos estudios transversales y dos de casos y controles. Todos los artículos reunieron un total de 1186 pacientes, 926 presentaron algún tipo de LLA mientras que 260 fueron controles sanos. La fuente de las muestras usadas en los diferentes estudios es variable, once utilizaron muestras de médula ósea (BM), tres analizaron sangre periférica (PB) y con ello el uso del plasma, dos artículos reflejaron el uso tanto de BM como de PB, dos usaron suero sanguíneo, mientras que dos estudios emplearon líneas celulares y células de BM (Pacientes con LLA-B, LLA-T, LMA y donantes sanos). Por otro lado, de los diecinueve estudios, siete estudiaron la expresión de ciertos miARN en pacientes diagnosticados con LLA en general, cuatro analizaron pacientes con LLA de células B y T (LLA-B y LLA-T), cinco se enfocaron en el estudio LLA-T y únicamente un estudio se enfoca en LLA-B. Así mismo, la población estudiada se encontraba en edad <18 años a excepción del artículo de Shahid S., et al. (2021) en donde se analizan los niveles de expresión del miR-146a en células LLA-B tanto en pacientes pediátricos como en adultos, seleccionando, para fines prácticos, únicamente los resultados de la población de interés.

Para el diagnóstico de los casos de LLA, 9 artículos se basaron en la clasificación de la OMS, dos se rigieron por los protocolos de la FAB, mientras que el resto no mencionan el uso de alguno de los dos protocolos, sin embargo, si se reconoce el uso de procedimientos operativos estándar como el análisis morfológico, hemograma completo, análisis citoquímico, inmunológico, citometría de flujo o examen de frotis de sangre periférica.

### 6.1. miARNs asociados a la regulación de genes en LLA pediátrica

Treinta y nueve miARNs diferentes fueron estudiados en conjunto entre todos los artículos incluidos. De ellos, nueve investigaciones indagaron los mecanismos de acción de ciertos miARNs y su relación con genes objetivos (Tabla 1). Los miARNs que se expresaron al alza fueron miR-181a, miR-149, miR-155 y miR-146a evaluados en estudios individuales con resultados estadísticamente significativos, cuyos genes directos EGR1a, JunB, ZNF238 y STAT1, respectivamente, se expresaron a la baja. A excepción de Drobna et al. (2020) cuyo estudio

demonstró que al inhibir miR-20b-5p y miR-363-3p en líneas celulares DND-41 y CCRF-CEM, los niveles de expresión de ARNm y síntesis de proteínas de los genes PTEN y BIM, aumentaron significativamente.

Yin et al. (2015) analizaron el papel regulador del miR-204 expresado a la baja, tomando en cuenta la sobreexpresión de su gen directo SOX4, demostrando que al sobreexpresarse este miARN se inhibió la síntesis proteica al igual que la tasa de proliferación celular de diferentes líneas celulares. Por otro lado, Ghodousi et al. (2020) al evaluar los niveles de expresión de miR-326 regulado a la baja, en líneas celulares sensibles y resistentes a medicamentos, y los niveles de expresión al alza de ARNm y proteínas de su gen directo BAALC, demostró la presencia de correlación inversa entre el miARN y su gen blanco.

En otros estudios que investigaron paneles de miARNs, Naderi et al. (2020) comprobaron que los miR-34a, miR-449a, miR-1827 y miR-106b expresados a la baja, poseen asociación inversa con los niveles de expresión de los genes NOTCH1, c-Myc y CCND1, los cuales se encontraron significativamente elevados. Mientras que, Krzanowski et al. (2017), señalaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los bajos niveles de expresión de miARNs entre pacientes con y sin deleciones, al analizar la expresión de miR-128, miR-542, miR-708, miR-24 y miR-31 en presencia de deleciones de los genes IKZF1, CDKN2A/B, MIR-31, PAX5, PAR1, ETV6.

**Tabla 1:** Resultados en base al objetivo 1: Describir los miARNs partícipes en la expresión de genes de la leucemia linfoblástica aguda.

Nº	Autores	miARN estudiado	Regulación	Gen involucrado	Regulación	Resultados
1	Naderi et al. (2020)	miR-34a miR-449a miR-1827 miR-106b	A la baja	NOTCH 1 c-Myc CCND1	Al alza	Células Jurkat: Regulación al alza de NOTCH1, c-Myc y CCND1. Regulación a la baja de miR-449a, miR-106b y miR-1827. miR-34a se reguló ligeramente al alza. En muestras clínicas: NOTCH1, c-Myc se sobreexpresó al alza en todas las muestras, CCND1 solo en 80%. miR-34a y -449a, miR-106b y miR-1827 regulados a la baja en el 100 %, 95 % y 80 % de los casos, respectivamente. Coeficiente de correlación de Spearman: Correlación inversa de miR-34a-Notch1, miR-34a-c-Myc y miR-34a-CCND1 fue de -1, -1 y -0,8, respectivamente (valor P < 0,05). miR-449a-Notch1 y miR-449a-CCND1 era -1 y -0,8, respectivamente (valor P < 0,05). miR-1827-c-myc y miR-106b-CCND1 fue de -0,8 y -0,75 para, respectivamente (valor P=0,05).
2	Verduci et al. (2015)	miR-181a	Al alza	EGR1	A la baja	EGR1 es objetivo directo de miARN-181a. Correlación negativa expresión de miARN-181a/EGR1 (CP r=-0,66). Reducción del 50% y 60% del ARNm de EGR1 y el nivel de su proteína. La sobreexpresión de miR-181a ocasiona: Aumento significativo de la tasa de proliferación celular (p<0,05). Aumento significativo en la progresión del ciclo celular (G1 a S) (p<0,001). Genes objetivo de EGR1 asociado con sobreexpresión de miR-181a: Reducción significativa de TGFβ1, BCL2, p53 y p73 (p<05)
3	Drobna et al. (2020)	miR-20b-5p miR-363-3p	Al alza	PTEN BIM	A la baja	Inhibición de ambos miARNs aumentó significativamente el ARNm de PTEN (miR-20b-5p con p=0,028 y miR-363-3p con p=0,004) y aumento de niveles de proteína PTEN (miR-20b-5p con p=0,025 y miR-363-3p con p=0,0011).



						<p>Inhibición de miR-20b-5p en la línea celular DND-41 resultó en aumento de la expresión de ARNm BIM (<math>p = 0,043</math>) y proteína BIM (<math>p = 0,029</math>).</p> <p>Inhibición de miR-20b-5p en DND-41 aumentó la expresión de ARNm de BIM y su proteína (<math>p=0,04</math>, <math>p=0,029</math>). Para la inhibición de miR-363-3p solo tuvo significancia estadística el nivel de proteína (<math>p=0,009</math>).</p> <p>En líneas DND-41 hubo mayor número de células apoptóticas al inhibir miR-20b-5p (<math>p=0,0065</math>) y miR-363-3p (<math>p=0,025</math>).</p> <p>En líneas CCRF-CEM hubo mayor apoptosis al inhibir miR-20b-5p (<math>p=0,038</math>) y miR-363-3p (<math>p=0,025</math>).</p> <p>Reducción de células apoptóticas por imitadores de miR-20b-5p (<math>p=0,006</math>) miR-363-3p (<math>0,017</math>).</p> <p>Viabilidad celular aumentada por sobreexpresión de miR-20b-5p en líneas DND-41 y CCRF-CEM (<math>p&lt;0,0001</math>).</p> <p>Mayor viabilidad por sobreexpresión de miR-363-3p (<math>p=0,0036</math>) en y CCRF-CEM.</p>
4	Yin et al. (2015)	miR-204	Al alza	SOX4	A la baja	<p>Regulación significativa a la baja de miR-204 en células T-LLA en comparación a células normales (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>La sobreexpresión de miR-204 inhibió la expresión de la proteína SOX4 (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>Sobreexpresión miR-204 inhibió significativamente la proliferación de células Jurkat y MOLT-3 (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>Sobreexpresión miR-204 suprimió la capacidad de migración e invasión de las células Jurkat y MOLT-3 (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>La regulación negativa de SOX4 por miR-204 es responsable (al menos en parte) de la progresión de células LLA-T.</p>
5	Fan et al. (2016)	miR-149	Al alza	JunB	A la baja	<p>Expresión más alta de miARN-149 en células T-ALL Molt-4 y Jurkat (Molt-4, <math>4,10 \pm 0,23</math>; Jurkat, <math>3,26 \pm 0,24</math>; Nalm6, <math>2,69 \pm 0,26</math>; K562, <math>2,63 \pm 0,29</math> Raja, <math>2,38 \pm 0,24</math> THP-1, <math>1,66 \pm 0,29</math>; células normales, <math>0,94 \pm 0,30</math>; <math>p&lt;0,05</math>).</p> <p>Niveles de miARN-149 significativamente elevados en las células MO de pacientes con LLA-T (LLA-T, <math>34,94 \pm 25,84</math>), LLA-B (<math>3,86 \pm 2,46</math>) en comparación con donantes sanos (<math>2,32 \pm 1,52</math>) <math>P &lt; 0,05</math>.</p>

					<p>Reducción significativa de miARN-149 pacientes con LLA-T con respuesta al tratamiento (<math>22,90 \pm 13,67</math>) en contraste con los no tratados (<math>46,91 \pm 15,33</math>, <math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>JunB es un gen objetivo de miRNA-149 (Ensayo de luciferasa <math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>Aumento significativo del nivel de miARN-149 por transfección de imitadores en células Molt-4 y Jurkat (<math>P &lt; 0,01</math>).</p> <p>Reducción significativa del nivel de miARN-149 por inhibidores, en ambas líneas celulares (<math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>Inhibidores de miARN-149 suprimieron la proliferación celular (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Detención e la fase G1 por inhibidores de miARN-49 (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Porcentaje de células apoptóticas elevada por miARN-149 (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>miRNA-149 regula negativamente la expresión de JunB en líneas celulares T-ALL.</p>	
6	Krzano wski et al. (2017)	miR-128 miR-542 miR-708 miR-24 miR-31	A la baja	IKZF1 CDKN2A/B MIR-31 PAX5 PAR1 ETV6	Al alza	<p>Pacientes con LLA-B con nivel significativamente elevado de miR-708 y nivel reducido de miR-542 (<math>P = 0,0144</math> y <math>P = 0,0380</math>, respectivamente) en comparación a aquellos con LLA-T.</p> <p>Nivel de expresión de miR-128 menor en pacientes con deleciones IKZF1 en comparación con pacientes sin deleciones IKZF1 (<math>P = 0.0265</math>).</p> <p>Deleciones de CDKN2A/B y MIR31 asociadas con baja expresión de miR-542 en comparación con pacientes sin deleciones (<math>P = 0,0319</math> y <math>P = 0,0021</math>).</p> <p>Pacientes con deleciones de PAX5 con niveles de expresión significativamente más bajos de miR-31, miR-24, miR-708 y miR-128 en comparación con pacientes sin deleciones de PAX5 (<math>P = 0.0368</math>, <math>0.0115</math>, <math>0.0312</math> y <math>0.0118</math>, respectivamente).</p> <p>Baja expresión de miR-24 en deleciones en la región cromosómica 9p21, que abarcan las deleciones de CDKN2A, CDKN2B y MIR 31, (<math>P = 0,0067</math>).</p> <p>Altos niveles de expresión de miR-24 y miR-542 en deleciones de la región PAR1 (<math>P = 0,0434</math> y <math>p = 0,0425</math>).</p> <p>Alta expresión de miR-708 en deleciones de ETV6 (<math>P = 0.0341</math>).</p>

7	Ghodou si et al. (2020)	miR-326	A la baja	BAALC	Al alza	<p>miR326 con gran posibilidad de interacción con BAALC. Mayor expresión del gen BAALC en pacientes sensibles a medicamentos (<math>1,164 \pm 0,183</math> frente a <math>0,341 \pm 0,0,87</math> <math>P=0,0005</math>). Disminución de la expresión de miR-326 en el grupo resistente en relación al grupo sensible (<math>0,346 \pm 0,080</math> frente a <math>0,095 \pm 0,033</math> <math>P=0,005</math>).</p> <p>Correlación inversa significativa entre los niveles de expresión de miR-326 y BAALC (<math>r = -0,413</math> y <math>P=0,028</math>).</p>
8	Liang et al. (2020)	miR-155	Al alza	ZNF238	A la baja	<p>Mayor expresión de miR-155 en pacientes con CNSL (<math>p=0,0261</math>) en comparación al control.</p> <p>Expresión elevada de miR-155 en pacientes con recaídas (<math>p = 0,0157</math>).</p> <p>Pacientes con expresión alta de miR-155 con sistema operativo más corto (<math>P = 0,0043</math>) y menor DFS (<math>P= 0,0017</math>).</p> <p>Sin diferencia significativa entre la OS, DFS en comparación con pacientes con alto riesgo estándar y con riesgo intermedio (<math>P &gt;0,05</math>) (<math>P=0,0017</math> y <math>P=0,7545</math> respectivamente).</p> <p>Sin diferencia significativa entre OS y DFS en pacientes con riesgo estándar y riesgo intermedio (<math>p&gt;0,05</math>).</p> <p>Proliferación celular significativamente mayor por la sobreexpresión de miR-155 que en los controles.</p> <p>El inhibidor-miR-155 promovió la apoptosis en presencia 96 h de transfección.</p> <p>miR-155 promueve la proliferación de células LLA al dirigirse a ZNF134.</p> <p>El análisis mediante el indicador de luciferasa: miR-155 regula directamente ZNF238.</p> <p>La proliferación celular en todas las células se dio gracias al silenciamiento de ZNF238.</p>
9	Feng et al. (2016)	miR-146a	Al alza	STAT1	A la baja	<p>Disminución en la expresión de miR-146a en pacientes con LLA-T en comparación al grupo de control (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>miR-146a disminuyo significativamente en el grupo de alto riesgo en comparación al de riesgo medio (<math>P&lt;0,05</math>).</p> <p>Patrón de expresión similar en sangre periférica y médula ósea.</p>

---

La sobreexpresión de miR-146a inhibe la proliferación y promueve significativamente la apoptosis en células Jurkat ( $P < 0,05$ ).  
La predicción bioinformática y el ensayo de luciferasa indica que miR-146a se dirige y regula directamente al gen STAT1 a través de la unión 3'-UTR.  
Western blot: La sobreexpresión de miR-146a reduce significativamente la expresión de la proteína STAT1 en células Jurkat.

---

**Abreviaturas:** CP: Correlación de Pearson; OS: Supervivencia general; DFS: Supervivencia libre de enfermedad, CNSL: Leucemia del sistema nervioso central; BM: Medula ósea; PB: Sangre periférica.

## 6.2. miARNs como biomarcadores diagnósticos en la LLA pediátrica.

Para los ocho artículos seleccionados para evaluar el potencial diagnóstico de los miARNs en LLA se tomó en cuenta la evaluación del rendimiento diagnóstico mediante el análisis de la Curva Operativa del Receptor (ROC), esta herramienta gráfica puede ser usada en la evaluación del desempeño de sistemas de clasificación binarias, tales como los sistemas diagnósticos médicos u otros sistemas de decisión, analizando la relación entre la sensibilidad (verdaderos positivos) y especificidad (falsos positivos). En combinación con el Área Bajo la Curva (AUC-ROC) resumen el desempeño global del sistema, cuyos valores de AUC-ROC cercanos a 1 simbolizan un mejor rendimiento, valores inferiores a 0,5 se clasifican como rendimiento al azar y valores de 1 comprenden un rendimiento excelente (Nahm, 2022).

La mayoría de miARNs estudiados presentaron elevados valores de sensibilidad y especificidad al igual que AUC (Tabla 2), sobrepasando el umbral de 0,5, respaldando la idea del funcionamiento óptimo de los modelos predictivos en cuanto al diagnóstico. Algunos de los miARNs que sobrepasaron el 80% del valor AUC-ROC se asocian con mayor rendimiento diagnóstico, como sucede con Swellam et al. (2018) al estudiar los miR-125b-1 expresados al alta y miR-203 regulado a la baja, demostrando la utilidad como marcadores moleculares circulantes en el diagnóstico de LLA pediátrica, sin embargo, debe destacarse la mayor sensibilidad del miR-203, y mayor especificidad de miR-125-b, cuyo uso combinado reveló una sensibilidad absoluta (100%). De igual forma, Derakhshan et al. (2022) al analizar el rendimiento diagnóstico de un panel de miARNs, miR-28-3p, miR-31-5p, miR-378a-3p y miR-382-5p, también sobrepasaron el valor de AUC-ROC del 80%, a excepción del miR-382-5p que poseía un valor de AUC de 70%, sin embargo, no se descarta su alto valor predictivo. De ellos, miR-28-3p presentó una mayor sensibilidad (95%) y miR-378a-3p mayor especificidad (95%).

De los cuatro miARNs estudiados por Hosseinpour-Soleimani et al. (2023) solo miR-217 y miR-367 presentaron un valor AUC-ROC igual o mayor al 80%, con mayor sensibilidad para el primero (95%) y mayor especificidad para el segundo (81%), mientras que, los miR-122 y miR-22 poseyeron valores de AUC del 60% y 70%, respectivamente. No se puede descartar el valor diagnóstico de estos últimos, sin embargo, si más bien el miR-122 presentó una especificidad absoluta (100%), su sensibilidad se encuentra ligeramente reducida (33%), en contraparte con el miR-22, cuya sensibilidad y especificidad son aceptables (61% y 71%, respectivamente). Así

mismo, al analizar el miR-638 y miR-92 expresados al alta en LLA pediátrica, Fayed et al. (2021) demostraron que los valores predictivos de AUC-ROC fueron aceptables, observándose una especificidad absoluta en ambos casos, pero una sensibilidad cerca de los valores medios (54,7% y 41,5%, respectivamente), por lo que se puede constatar un alto valor predictivo para discriminar e identificar falsos positivos (pacientes sanos). Además, este estudio señaló que ambos miARNs pueden actuar de manera conjunta, resultado de la correlación positiva de Spearman entre el miR-92a y miR-628, demostrando parcialmente la posibilidad de que ambos se co-regulen, ya que esta prueba estadística indica que a medida que aumenta el valor de una variable, la otra también suele aumentar, no necesariamente en proporción lineal.

La investigación de Hassan et al. (2020), fue la única en donde el miR-100 regulado a la baja y miR-210 regulado al alta poseían valores de AUC-ROC cercanos a 0,5 (0,64 y 0,65, respectivamente) que, además, poseían sensibilidades y especificades aproximadas del 60% para ambos casos, por lo que su valor diagnóstico se encuentra ligeramente comprometido.

Por otro lado, dos estudios fueron realizados por los mismos autores en años distintos: Shafik et al. (2018) y Shafik et al. (2020). Aunque no utilizaron la curva ROC para evaluar la capacidad diagnóstica, ambos estudios mostraron que los altos niveles del miR-128 y sobreexpresión del miR-181a, junto con la regulación a la baja del miR-196b, están asociados significativamente con pacientes con LLA en comparación con personas sanas. Estos hallazgos podrían únicamente servir para confirmar un diagnóstico dado. Sin embargo, el miARN let-7b no mostró diferencias significativas entre los grupos, lo que indica que no es útil para diagnosticar esta enfermedad. Es necesario realizar más estudios para entender mejor su función

Finalmente, Shahid et al. (2021) fue el único que demostró sensibilidad y especificidad absolutas (100%) para el miR-146a, considerándolo, por tal motivo, como un marcador novedoso, de mayor peso como biomarcador diagnóstico de LLA pediátrica, ya que, con un valor de AUC-ROC=1 se constata que el modelo predictivo funciona perfectamente, diferenciando entre los niveles de expresión del miARN de pacientes pediátricos con LLA (verdaderos positivos) frente a pacientes sanos (falsos positivos).

**Tabla 2:** Resultados en base al objetivo 2: Analizar los miARNs como biomarcadores diagnósticos en la leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos.

N.º	Autores/ Año.	Características de cohorte	miARN estudiado	Resultados				
				Rendimiento diagnóstico				Niveles de expresión
AUC	S (%)	E (%)	P/IC 95%					
1	Swellam et al. (2018)	43 niños con LLA no tratados y 23 niños sanos. PB	miR-125b-1	0,858	83,73	100	P<0,001	Diferencia significativa entre los controles y LLA infantil con P<0,001. Expresión de miRNA-125b-1 es mayor en LLA-T infantil (nivel medio 66,67) en comparación con los controles (nivel medio 2,04), P < 0,0001. Expresión disminuida de miARN-203 en LLA infantil (nivel medio 0,66) en comparación con los controles (nivel medio 20,34), P< 0,0001. Expresión significativa de ambos miARNs (P< 0,001). Mayor sensibilidad de miARN-203 que miARN-125b-1. La sensibilidad combinada fue superior (100%).
			miR-203	0,874	97,67	86,9	P<0,001	
2	Shahid et al. (2021)	66 pacientes con LLA, 24 controles y 20 casos de seguimiento. PB	miR-146a	1	100	100	P<0,0001	Sobreexpresión significativa del miR-146a en pacientes con LLA, LLA-T, y LLA-B en relación a los controles sanos (p<0,0001). Sin correlación significativa entre los niveles de expresión de miARN-146a, parámetros clínicos y hematológicos (P<0,05). B-LLA y T-ALL con AUC de 1 (IC del 95%: 0,935 a 1,00), sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% (p< 0,0001). Objetivos regulados al alza de miARN-146a constan N-RAS, RAS, AMPK-alpha, PBX2, ErbB4, TRAF6, LIN28 y NUMB.
3	Hassan et al. (2020)	85 pediátricos con LLA, 12 controles sanos. BM	miR-100	0,642	64,7	62,5	P=0,035	Disminución significativa de la expresión de miR-100 en pacientes con LLA pediátrica frente al grupo control (P=0,035).

			miR-210	0,650	60	58,3	P=0,025	miR-210 con aumento significativo frente al grupo control (P=0,025).
4	Fayed et al. (2021)	71 pediátricos con LLA, 30 controles sanos. PB	miR-92a	0,755	41,5	100	95%	Alta expresión de miARN-92a y miARN-638 en LLA en el diagnóstico (2,51 y 2,19 veces), durante las recaídas (2,1 y 1,61 veces) comparados con pacientes en remisión.
			miR-638	0,862	54,7	100	95%	Correlación positiva entre miRNA-92a y miRNA-638 en LLA.
								Correlación entre los niveles de miARNs y el total de leucocitos y blastos, pero no con los niveles de hemoglobina o plaquetas.
5	Hosseinpour-Soleimani et al. (2023)	21 pacientes con LLA, 21 sujetos sanos. Suero sanguíneo	miR-22	0,7	61	71	P<0,05	Aumento significativo de miARN-22 y miARN-367 (P=0,01 y P=0,002) en RD.
			miR-122	0,62	33	100	P>0,05	Expresión de miARN-122 sin significancia estadística (P=0,06).
			miR-217	0,81	95	61	P<0,05	Reducción notable de miARN-217 (P=0,001). Valor logit medio para miARN-217 y miARN 367 en LLA 0,83 y grupo control 0,17 (p<0,0001).
			miR-367	0,8	80	81	P<0,05	ROC combinado AUC aumentado 0,95, sensibilidad 95%, especificidad 90%. Índice de Youden 0,85 (P=0,95)
6	Shafik et al. (2018b)	70 pediátricos con LLA, 7 controles sanos. BM	miR-128 Let-7b	NA	NA	NA	NA	Mayor expresión de miR-128 en pacientes con LLA en relación al grupo control (p<0,001). Sin diferencia significativa entre el grupo de control y let-7b (p=0,126). Sin diferencia significativa entre las personas con expresión alta y baja de miR-128 y let-7b en relación a la edad, sexo, nivel de Hb, recuentos plaquetarios, etc. 8 pacientes fallecidos, de ellos 6 (75%) y 2 (25%) tenían baja y alta expresión de let-7b, respectivamente. De 8 pacientes fallecidos, 4 (80%) tenían alta y 1 (20%) baja expresión de miR-128.



								La media de duración fue de 15,2 meses, con 8 fallecidos al final del estudio, sin poder alcanzar la media de supervivencia global.
7	Shafik et al. (2020)	70 pediátricos con LLA, 7 niños sanos como controles. BM	miR-181a miR-196b	NA	NA	NA	NA	Regulación significativamente al alta en la expresión a miR-181a en relación a los controles sanos (p<0,001). Expresión significativa a la baja de miR-196b en relación a los controles (p=0,038). 68 pacientes (97,1 %) de 70 muestran expresión alta de miR-181a y solo 2 pacientes (2,9 %) muestran expresión baja. 49 pacientes (87,5 %) tienen expresión baja de miR-196b y 7 (12,5 %) son expresión alta. Correlación positiva entre la expresión de miR-181a y miR-196b mediante la prueba rho de Spearman con r=0,344 y valor de p = 0,009. Mediana de la duración del seguimiento fue de 15,2 meses (rango 0,03-35,6 meses). Fallecieron 8 pacientes, 4 presentan baja expresión y 1 alta expresión de miR-196b. Todos los pacientes tenían alta expresión de miR-181a.
8	Derakhshan et al. (2022)	21 pediátricos con LLA, 21 pediátricos sanos. Suero sanguíneo.	miR-28-3P	0,86	95	61	P=0,001	Los miARN miR-28-3p, 31-5p, 378a-3p, 382-5p se dirigen a varios genes y vías de señalización en LLA como: TNFa, ErbB2, HIF-1 $\alpha$ , mTOR, señalización de IGF1R, UHRF1, FYN, Smad4, PCDHA1, ATF7IP, KCNMA1, USP8 y znf695. Resultados del análisis de regresión logística: miR-31-5p y miR-382-5p como mejores biomarcadores en RD con AUC-ROC= 0,58, sensibilidad 85% y especificidad 87% (P=0001). Sin diferencias significativas entre los niveles de expresión y características clínicas.
			miR-31-5P	0,81	90	71	P=0,007	
			miR-378a-3p	0,84	64	95	P=0,003	
			miR-382-5P	0,70	82	61	P=0,008	

**Abreviaturas:** ROC: Curva operativa del receptor; AUC: Área bajo la curva; S: Sensibilidad; E: Especificidad; IC: índice de confianza, RD: recién diagnosticados; NA: No aplica; BM: Médula ósea; PB: Sangre periférica.

### 6.3. Papel pronóstico de los miARNs en la LLA pediátrica.

De los seis estudios que hacen referencia al papel pronóstico de los miARNs en la LLA pediátrica, únicamente tres analizan sus niveles de expresión con las tasas de supervivencia, ya sea supervivencia general (OS) o supervivencia libre de enfermedad (DFS) (**Tabla 3**). Hassan et al. (2020) estudiaron dos miARNs, miR-100 y miR-210, de ellos fue evidente la disminución significativa en la expresión del miR-100 en pacientes con LLA, mientras que, su sobreexpresión se asoció con tasas de OS y DFS significativamente más cortas. Por otro lado, si más bien el miR-210 aumentó significativamente en LLA, no presentó asociación significativa con las tasas de OS y DFS, asociando por tanto a la sobreexpresión del miR-100 como un biomarcador molecular de mal pronóstico.

Algo similar sucedió con Gimenes-Teixeira et al. (2013) en cuyo estudio, señala que miR-221 también puede considerarse como un miARN de mal pronóstico, ya que su alta expresión tuvo tasas significativamente bajas de OS a 5 años, en comparación a la baja expresión del mismo (14% versus 57%, respectivamente), de igual manera, los niveles altos de este miARN revelaron tasas de DFS más bajas (46%) en comparación a sus bajos niveles de expresión (72%), mientras que, en el caso de miR-374, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de expresión altos y bajos en relación a la OS (40% frente a 29%, respectivamente) y DFS (69% versus 52%, respectivamente).

(Labib et al., 2017) Labib H., et al (2017) descubrió que a raíz de la expresión al alza de miR-21, la tasa de OS y DFS fueron significativamente más cortos en comparación a aquellos con baja expresión ( $p=0,031$  y  $p=0,022$ , respectivamente), además, el análisis del riesgo proporcional de COX, la cual es una técnica estadística para analizar la relación de variables predictoras hasta que el evento, enfermedad, muerte ocurra, demostró que los pacientes con alta expresión de miR-21 estuvo asociada con características clínicas desfavorables y peores resultados, considerándose un factor independiente de mal pronóstico en términos de supervivencia.

Por otro lado, tres estudios adicionales analizan únicamente los niveles de expresión de ciertos miARNs y los asocian con los estadios de la enfermedad catalogándolos como posibles biomarcadores pronósticos. Fayed et al. (2021), encontraron una correlación entre los niveles aumentados de miR-92a en la LLA, presentando aumento significativo en el diagnóstico (17,89

veces) en contraste con los pacientes sanos, disminuyendo en la remisión (7,13 veces) y elevándose nuevamente en la etapa de recaída (14,72 veces), sucediendo lo mismo con miR-638. Ambos miARNs tuvieron un valor predictivo positivo, por lo que se puede asociar los altos niveles de expresión de miR-92a y miR-638 como factores de mal pronóstico.

En el contexto del análisis pronóstico, la curva AUC-ROC también puede ser implementada, ya que esta proporciona información sobre la capacidad del biomarcador para predecir con precisión la supervivencia, en tal caso, un biomarcador con un alto AUC posee un buen poder predictivo y podría considerarse un marcador pronóstico útil. Este tipo de análisis se realiza en el estudio de Ghodousi et al. (2020), demostrando que, además de existir correlación inversa entre los niveles de expresión de miR-326 y BAALC (a la baja y alza respectivamente), valor pronóstico combinado útil, factor pronóstico independiente y los altos valores de sensibilidad y especificidad sugieren que estos biomarcadores pueden proporcionar información útil y considerarse como predictores adecuados para pacientes con LLA.

Por último, en el estudio de Shahid et al. (2021) se analizó el nivel de expresión del miR-146a encontrándose regulado negativamente en LLA-B y LLA-T después del tratamiento quimioterapéutico, al igual que no presentó diferencias estadísticamente significativas tanto en pediátricos como en adultos ya sean hombres o mujeres. Llegando a asociarse como un biomarcador de mal pronóstico cuando su regulación es positiva ya que actúa frente a genes supresores de tumores y oncogenes, cuya red de regulación conducen al desarrollo de la LLA.

**Tabla 3:** Resultados en base al objetivo 3: Investigar el papel pronóstico de los miARN vinculados en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda de pacientes pediátricos.

Nº	Autores	Año de publicación	miARN estudiado	Resultados
1	Shahid et al.	2021	miARN-146a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresión media de miR-146a antes de la quimioterapia fue de <math>33,46 \pm 15,84</math>, <math>34,74 \pm 16,19</math> y <math>32,33 \pm 15,66</math> en pacientes de ALL, B-ALL y T-ALL, respectivamente.</li> <li>• Niveles de expresión de miR-146a reducidos significativamente después de la quimioterapia en LLA-B infantil (<math>P=0,0167</math>), LLA-B en adultos (<math>P=0,0018</math>), LLA-T en niños (<math>P&lt;0,0001</math>) y LLA-T en adultos (<math>P=0,0167</math>).</li> <li>• Disminución significativa después del tratamiento con un valor de <math>p&lt;0,0001</math>.</li> <li>• Los objetivos regulados positivamente del miR-146a incluyen N-RAS, RAS, AMPK-alpha, PBX2, ErbB4, TRAF6, LIN28 y NUMB.</li> </ul>
2	Hassan et al.	2020	miR-100 miR-210	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución significativa de la expresión de miR-100 (<math>P=0,35</math>) en LLA.</li> <li>• miR-210 mostró un aumento significativo (<math>P=0,025</math>) en LLA.</li> <li>• Sin asociación significativa entre la expresión de miR-210 con la respuesta inmunológica y morfológica (<math>P=0,298</math> y <math>P=0,191</math>).</li> <li>• Sin asociación de miR-100 con la respuesta inmunológica (<math>P=0,589</math>) y morfológica (<math>P=0,167</math>).</li> <li>• Asociación significativa entre la sobreexpresión de miR-100 y la tasa corta de DFS (<math>P=0,033</math>), con media de DFS en pacientes con baja expresión del miARN de 60,37 meses, y de 42,98 meses en aquellos con sobreexpresión.</li> <li>• Sin asociación significativa entre la expresión de miR-210 y la tasa de DFS (<math>P=0,748</math>) con SSE de 56,54 meses en aquellos con baja expresión de miR-210 y de 56,34 meses en aquellos con sobreexpresión.</li> <li>• Sin asociación significativa entre recaída de 4/28 pacientes con baja expresión de miR-210 y 4/36 con sobreexpresión (<math>P=0,721</math>).</li> <li>• Asociación significativa entre las tasas de OS y la expresión de miR-100 (<math>P=0,024</math>). OS medio de 36,18 meses y 53,56 meses en alta y baja expresión del miARN.</li> <li>• Sin asociación entre los niveles de expresión altos y bajos en relación a muerte temprana (<math>&lt; 42</math> días, <math>P=0,564</math>).</li> <li>• Sin asociación significativa entre la expresión de miR-210 y OS e incidencia de muerte temprana y tardía (<math>P=0,939</math>, <math>P=0,603</math>, <math>P=0,699</math>).</li> </ul>

3	Fayed et al.	2021	miARN-92a miARN-638	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en las expresiones plasmáticas de miARN 92a y miARN 638 en LLA al momento del diagnóstico (2,51 y 2,19 veces, respectivamente) y durante las recaídas (2,1 y 1,61 veces, respectivamente) en comparación con los pacientes en remisión de LLA.</li> <li>• Correlación positiva entre miARN 92a y miARN 638 en los pacientes con LLA.</li> <li>• Correlación entre los niveles de estos miARN y el total de leucocitos y blastos, pero no con los niveles de hemoglobina o plaquetas.</li> <li>• miR-92a aumentó de 17,89 veces en el diagnóstico a 7,13 en la remisión y 14,72 veces en recaída.</li> <li>• miR-638 aumentó de 9,92 veces en el diagnóstico a 4,54 en la remisión y 7,32 veces en recaída.</li> <li>• miR-92a y miR-638 mostró un aumento significativo en pacientes con recaída (2,1 y 1,61 veces) en contraste con los pacientes remitidos.</li> <li>• Ambos miARNs aumentaron significativamente en contraste con los recién diagnosticados.</li> <li>• Aumento significativo de ambos miARNs en niños con remisión completa.</li> </ul>
4	Gimenes-Teixeira et al.	2013	miR-221 miR-374	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor expresión significativa de miR-221 y miR-374 en T-ALL/CD56 + de pacientes, que en células invitro de T-ALL/CD56-</li> <li>• DFS más baja (46%) con niveles altos de miR-221 en comparación a los niveles bajos de miR-221 (72% P=0,06).</li> <li>• La expresión de miR-374 no afectó la DFS (69% versus 52 %, P= 0,229).</li> <li>• La alta expresión de miR-221 tuvo tasas de OS a 5 años más bajas en contraste con aquellos con baja expresión (14% versus 57%, P=0,002).</li> <li>• A mayor expresión de miR-221 en pacientes con LLA-T/CD56 se presentó una tasa OS más baja (17% versus 60%, P=0,024).</li> <li>• Sin diferencias significativas en la OS en función de la expresión de miR-374 bajo frente al alto (40% frente a 29%, P=0,173) al igual que en T-ALL/CD56 (40% bajo versus 50% alto de miR-374, P = 0.947).</li> </ul> <p>Análisis univariado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresión de miR-221 (HR: 3,17, IC del 95%: de 1,45 a 6,92; P = 0,004).</li> <li>• Niveles de expresión de CD56 (HR: 2,99, IC del 95%: de 1,37 a 6,51; P = 0,006).</li> <li>• Edad (HR: 2,19, IC del 95 %: 0,98 a 4,85; P = 0,05).</li> <li>• Los niveles de expresión de miR-221, y de CD56, además de la edad se asociaron con OS más deficiente.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>Únicamente la expresión de CD56 predijo una DFS más pobre (HR: 2,73, IC del 95%: 1,03 a 7,18; P = 0,041)</li> </ul>
5	Ghodousi et al.	2020	miR-326	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correlación inversa significativa en los niveles de expresión de miR-326 y BAALC (r = -0,413 y P=0,028).</li> </ul> <p><b>Valor pronóstico de la expresión combinada de BAALC y miR-326:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Puntos de corte óptimos para pacientes con expresión BAALC alta y baja: ROC con AUC 0,86 (IC del 95% = 0,72-0,99, P= 0,0008), sensibilidad 86,67% y especificidad 73,34%.</li> <li>Análisis de regresión logística binaria: Alta sensibilidad (90%) y especificidad (88,9%).</li> <li>Combinación de miR-326 y expresión de BAALC: Pueden actuar como un factor pronóstico independiente (p=0,04 y 0,02, respectivamente).</li> </ul>
6	Labib et al.	2017	miR-21	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regulación al azar de miR-21 en pacientes con LLA-B en contraste con los controles sanos (9,62 ± 3,23 y 2,56 ± 0,83, respectivamente) (p &lt;0,001).</li> <li>Valor de corte óptimo para distinguir la expresión en pacientes con LLA-B y sanos fue de 3,23, con sensibilidad y especificidad aceptables (88,7% y 71,8%, respectivamente y AUC=0,879).</li> <li>Asociación significativa de la alta expresión de miR-21 con &lt;2 o &gt;10 años (p=0,002), menor recuento de plaquetas (p = 0,003), mayor incidencia de infiltración del SNC (p = 0,001) y riesgo de farmacoresistencia (MRD +) a los 14 y 28 días (p =0,012 y 0,025, respectivamente) en comparación con el grupo de baja expresión.</li> <li>Curva de Kaplan-Meier: Demarcación entre pacientes con miR-21 alto y bajo.</li> <li>Pacientes con niveles de expresión altos de miR-21 tuvieron DFS y OS significativamente más cortos en contraste con aquellos con baja expresión (p =0,031 y p =0,022, respectivamente).</li> </ul> <p><b>Análisis multivariable de riesgos proporcionales de COX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Factor independiente de mal pronóstico.</li> <li>Supervivencia libre de enfermedad (DFS) (HR = 4,01; IC del 95 % = 1,74-9,34; p = 0,005)</li> <li>Supervivencia general (OS) (HR = 4,63; IC del 95 % = 1,96-10,98; p=0,001)</li> </ul>

**Abreviaturas:** ROC: Curva operativa del receptor; DFS: supervivencia libre de enfermedad; OS: supervivencia general; HR: Hazard Ratio/Razón de Peligro; IC: Índice de confianza; MRD+: Enfermedad residual mínima positiva asociada con farmacoresistencia.

## 7. Discusión

En esta revisión sistemática de la literatura, se han recopilado y analizado 19 estudios que abordan el papel de los microARNs (miARN) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de pacientes pediátricos. Luego de interpretar los resultados tomando en cuenta los métodos y las pruebas utilizadas, se ha logrado constatar que múltiples miARNs participan en la regulación de varios genes asociados a la LLA, cuya expresión permite considerarlos como biomarcadores potenciales en el diagnóstico y pronóstico de este tipo de cáncer.

Los miARNs expresados al alza están vinculados a una compleja red de regulación, entre ellos se encuentran los miR-181a, miR-149 y miR-155, destacándose por regular a la baja los genes objetivos EGR1a, JunB y ZNF238, respectivamente. Estos hallazgos sugieren un papel crucial en la supresión de genes clave que al alterarse se ven involucrados en la patogénesis de esta neoplasia, clasificarse como oncomiARNs (oncomiR) debido a que su actividad se asocia con características oncogénicas, proliferación celular e inhibición de mecanismos de supresión tumoral, dada la función de los genes involucrados, EGR1 encargado de regular la expresión génica que involucra la diferenciación celular, proliferación y respuesta al estrés (Verduci et al., 2015). El gen JunB, un factor de transcripción que regula la proliferación celular, diferenciación y respuesta inmunitaria (Fan et al., 2016), mientras que ZNF238 modula la expresión génica y diferenciación celular (Liang et al., 2020). No obstante, la regulación negativa de estos genes se vincula con la progresión del cáncer.

La naturaleza dual es característico de múltiples de miARNs, ello va a depender de determinados genes diana y el contexto celular presente. El miR-181a experimenta esta función, actuando como supresor tumoral en el caso del carcinoma oral de células escamosas (Shin et al., 2011), y como oncomiR tratándose del cáncer de pulmón de células no pequeñas (Gao et al., 2010).

Igualmente, Feng et al. (2016) destacaron que la sobreexpresión del miR-146a se correlaciona con el aumento de la tasa de apoptosis y detención de la progresión in vitro de células Jurkat, catalogando como tal a este miARN como supresor tumoral y posible diana terapéutica para LLA, sin embargo, también reguló negativamente al gen STAT1, considerado como un factor apoptótico, atribuyéndole por tanto su naturaleza dual. Ello se constata en el estudio de Shahid et al. (2021), cuya sobreexpresión se asoció con el desarrollo de la enfermedad, ya que actúa como oncomiR, afectando a una compleja red de regulación entre genes supresores de tumores y oncogenes que promueven la proliferación celular y evasión de la apoptosis.

Además, estudios como el de Drobna et al. (2020) resaltaron la influencia de la sobreexpresión de miR-20b-5p y miR-363-3p en la expresión de ARNm y proteínas de los genes BIM y PTEN, agregando una dimensión adicional a la regulación postranscripcional, clasificándolos como oncomiR, ya que su actividad normalmente promueve la proliferación y supervivencia celular, cuya su inhibición aumenta potencialmente la expresión de estos genes supresores de tumores.

Entre los miARNs expresados a la baja, miR-204 (Yin et al., 2015) y miR-326 (Ghodousi et al., 2020), desempeñaron un papel significativo en la LLA pediátrica. miR-204 actuó como supresor tumoral dado que al sobreexpresarse se inhibió la síntesis proteica de SOX4 (gen vinculado con el desarrollo de la LLA), al igual que la tasa de proliferación celular, favoreciendo la apoptosis. Por otro lado, la regulación negativa del miR-326 mostró correlación inversa con los niveles de expresión al alza del gen BAALC. En condiciones normales o al presentar niveles altos, este miARN suele inhibir los efectos de este gen, asociado con peores pronósticos e implicaciones en la progresión y respuesta al tratamiento en pacientes con LLA. Algo similar sucede con los miR-34a, miR-449a, miR-1827 y miR-106b expresados a la baja, cuya falta de regulación a sus genes objetivos NOTCH1, c-Myc y CCND1, sobreexpresados, favorecen la progresión y posible desarrollo de LLA (Naderi et al., 2020). Estos hallazgos resaltan la importancia de la regulación descendente de genes oncogénicos y subrayan el potencial de los miARNs mencionados como posibles biomarcadores tanto pronósticos como terapéuticos.

En otros casos, ha sido evidente que diversas alteraciones genéticas como deleciones en genes específicos como IKZF1, CDKN2A/B, MIR-31, PAX5, PAR1, ETV6 también puede desencadenar anomalías en la síntesis y expresión de los miARNs, tal como destaca Krzanowski et al. (2017), en donde miR-128, miR-542, miR-708, miR-24 y miR-31 se expresaron significativamente a la baja en comparación a aquellos sin deleciones en pacientes con LLA. Estos genes son de mucha importancia ya que participan en múltiples vías de desarrollo, regulación, y diferenciación celular de las líneas linfoides, cuya correlación con los bajos niveles de miARNs da a entender que estos pueden acarrear funciones como supresores de tumores.

La utilidad diagnóstica de estos biomarcadores en la LLA pediátrica se confirmó mediante el análisis de la curva ROC y el área bajo la curva (AUC), siendo esta una herramienta óptima para evaluar el desempeño de modelos de clasificación binaria dentro del ámbito de la salud. Varios miARNs mostraron valores elevados de AUC-ROC, sensibilidad y especificidad, lo que sugiere



su eficacia para distinguir entre pacientes con LLA y sujetos sanos. Entre ellos, el miR-125b-1 y miR-203 (Swellam et al., 2018) emergen como prometedores marcadores moleculares circulantes para el diagnóstico general de LLA, con sensibilidad y especificidad más cercanas al 100%. La alta expresión del miR-125b-1, si más bien fue significativamente mayor en LLA-T que en LLA-B, la baja expresión del miR-203 no presentó diferencias significativas entre ambos subtipos, por lo cual, su manifestación combinada resulta más sensible para detectar, con una mayor posibilidad, la presencia de casos de LLA en general, en muestras como la sangre.

La combinación de miR-382-5p, miR-31-5p, miR-28-3p y miR-378a-3p (Derakhshan et al., 2022) también exhiben un alto rendimiento, respaldando su potencial aplicación en pruebas diagnósticas en suero, ya que sobrepasan valores de AUC-ROC del 80% de forma individual. La sobreexpresión de miR-378a-3p y miR-31-5p, señaló la posibilidad de considerarlos como biomarcadores de mal pronóstico, puesto que, luego de someter a los pacientes a tratamiento, sus niveles de expresión se redujeron significativamente, en contraparte, los miR-382-5p y miR-28-3p aumentaron su expresión después del tratamiento, asociándose con un buen pronóstico. Sin embargo, el uso combinado de miR-31-5p y miR-382-5p indicó un rendimiento aceptable, aunque no del todo óptimo, puesto que su valor de AUC-ROC fue de 0,58, en consecuencia, aunque su sensibilidad y especificidad conjunta sobrepasan el 85%, son necesarios más estudios para tener una validación más amplia, a pesar que si se pueden considerar como futuros biomarcadores prometedores para el diagnóstico de la LLA.

Otros, como miR-367 y miR-217, con regulación positiva y negativa respectivamente, (Hosseinpour-Soleimani et al., 2023) mostraron alto valor diagnóstico (AUC-ROC  $\geq$  80%), con sensibilidad y especificidad destacada del 80%, sugiriendo su alta capacidad discriminativa y utilidad diagnóstica en muestras de suero. A su vez, el poder discriminativo del miR-22 y miR-122 revelaron valores de AUC-ROC cercanos a 0,5, al igual que el miR-100 regulado a la baja y miR-210 regulado al alza del estudio de (Hassan et al., 2020) en muestras de médula ósea, siendo necesario que se realicen más estudios con el fin de validar su uso, ya que, en tales circunstancias se les atribuye un valor diagnóstico limitado, afectando su utilidad.

La utilidad diagnóstica de los miR-92a y miR-638 también se vio condicionada, por una parte, la sobreexpresión de ambos miARNs se correlaciono positivamente con los casos de LLA, por otro lado, los valores de AUC-ROC fueron del 75% y 85%, respectivamente, atribuyéndoles capacidad diagnóstica moderada y relativamente alta, pero la sensibilidad en ambos casos fue

reducida, a pesar que la especificidad fue absoluta, por consiguiente, únicamente se puede identificar de forma correcta valores cercanos al 50% de casos positivos, reduciendo en gran medida su utilidad diagnóstica, ya que no sería posible detectar una porción significativa de casos con LLA pediátrica (Fayed et al., 2021).

El miR-146a, al reflejar un modelo predictivo perfecto según los valores de AUC-ROC con sensibilidad y especificidad absolutas (100%), se consideraría para este estudio, como el biomarcador molecular con mayor peso diagnóstico en la LLA pediátrica, ya que permite distinguir, sin errores de clasificación, entre sujetos enfermos y sanos, siendo este un biomarcador específico, altamente confiable y de mayor importancia en esta neoplasia según la investigación de Shahid et al. (2021).

En el ámbito pronóstico, la asociación entre la expresión de los miARNs y las tasas de supervivencia proporcionan información valiosa sobre la evolución clínica de los pacientes con LLA pediátrica. La sobreexpresión de miR-100 se correlaciona con tasas más cortas de supervivencia general y libre de enfermedad, sugiriendo que su presencia podría identificar a aquellos pacientes con un peor pronóstico (Hassan et al., 2020) . Los miR-21 (Labib et al., 2017) y miR-221 (Gimenes-Teixeira et al., 2013) también señalaron la posibilidad de usarlos como marcadores pronósticos negativos, tomando énfasis en que su sobreexpresión se asoció con tasas de supervivencia más bajas. Este último, al combinarse con la expresión al alza de CD56, sugiere que pueden ser considerados como factores de pronóstico de importancia para la LLA, siendo indicativos de mayor riesgo de mortalidad, sobre al tratarse de pacientes con LLA-T.

Los miR-92a y miR-638 se destacan como factores pronósticos adversos, ya que sus niveles regulados al alza se correlacionan con las fases de recaída de la enfermedad (Fayed et al., 2021). La combinación de miR-326 y BAALC también se destacan como marcadores significativos de mal pronóstico, tomando en cuenta que la regulación negativa de este miARN desencadena mayor expresión del oncogén BAALC, favoreciendo la progresión neoplásica, inhibición de la apoptosis y aumento de la agresividad tumoral, dando realce la importancia de considerar la interacción entre múltiples biomarcadores para una evaluación más precisa, tomando en cuenta la capacidad de discriminación y predicción de cada uno. Estos biomarcadores podrían ser útiles como indicadores pronósticos independientes en los pacientes con LLA pediátrica. (Ghodousi et al., 2020).

El descubrimiento de miR-146a (Shahid et al., 2021) como un marcador pronóstico positivo abre nuevas perspectivas en la estratificación de pacientes. Su sensibilidad y especificidad

absolutas, junto con un valor de AUC-ROC de 1, respaldan su potencial como un biomarcador diagnóstico robusto para LLA pediátrica. La disminución de miR-146a después del tratamiento también sugiere una asociación con buenos pronósticos, lo que podría tener implicaciones clínicas significativas al igual que terapéuticas.

Se puede destacar que varios de los estudios incluidos en la revisión tienen en cuenta el empleo de muestras de médula ósea, plasma o suero sanguíneo, lo que amplía aún más comprensión en la expresión de los variados miARNs en diferentes contextos clínicos y celulares. Uno de los cuestionamientos es demostrar que tipo de muestra es de mayor utilidad. Las muestras de médula ósea son las más empleadas dada que es el sitio en donde se genera todas las líneas hematopoyéticas, sin embargo, su procedimiento de obtención es muy invasivo e incómodo para los pacientes. Feng et al. (2016), al evaluar los niveles de expresión de miR-146a, informaron que no existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones en médula ósea o plasma sanguíneo de pacientes con LLA-T, por lo que, se da la pauta para investigar nuevos miARNs séricos. A su vez, Labib et al. (2017), a pesar que también uso ambos tipos de muestras, no realizó un contraste como tal, sin embargo, resaltó el rol de miR-21 plasmático, el mismo que poseyó gran utilidad diagnóstica con AUC-ROC de 0,879, al igual que gran sensibilidad y especificidad, demostrando su alta capacidad discriminativa, inclusive, respaldando el hecho de ser un buen indicador pronóstico ya que su sobreexpresión se asocia significativamente con tasas de SG y DFS más bajas. Dados los estudios recopilados no se establece ningún tipo de contradicción significativa entre los niveles de expresión de miARNs en medula ósea y sangre periférica. Los miARNs circulantes ya sea en plasma o suero han demostrado ser biomarcadores confiables ya que poseen gran estabilidad y no se degradan fácilmente (Rashed et al., 2019)

Al interpretar estos resultados, es crucial considerar las limitaciones que decaen en las evidencias incluidas en esta revisión. En primer lugar, la heterogeneidad de los estudios en términos de diseño, muestras, metodología y resultado puede generar cierta variabilidad en los hallazgos, y a su vez, dificultar hasta cierto punto la comparación directa entre los estudios. Además, la mayoría de los artículos estudiados son observacionales, lo cual limita la capacidad de establecer relaciones causales específicas entre los miARNs y la LLA.

Otra limitación importante es la falta de consenso absoluto sobre los puntos de corte y métodos de análisis empleados, encaminados a evaluar la expresión de los miARNs en el diagnóstico y pronóstico de LLA. Con ello, se debe tomar en cuenta que la estandarización de los

métodos es crucial para garantizar la replicabilidad, reproducibilidad y validez de los hallazgos, así como para facilitar su aplicación dentro del ámbito clínico.

En cuanto a los procesos de revisión utilizados, la metodología de búsqueda empleada fue adecuada y siguió las pautas del modelo PRISMA. Sin embargo, es posible que algunos estudios relevantes hayan sido omitidos debido a restricciones de idioma o el acceso privatizado de los mismos.

Las implicaciones de esta revisión sistemática para la práctica, política e investigación futura son significativas. Los miARNs identificados como relevantes y de mayor utilidad, podrían ser considerados como biomarcadores potenciales para el diagnóstico temprano y pronóstico preciso de la LLA en pacientes pediátricos. Por tal motivo, su incorporación en el panel de pruebas clínicas de laboratorio podría incluso mejorar la precisión y rapidez diagnóstica de la LLA, permitiendo un tratamiento más personalizado, eficaz y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Además, el conocimiento de la expresión y regulación de los miARNs asociados a LLA podría abrir nuevas vías de investigación en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares subyacentes de la enfermedad, al igual que la identificación de posibles nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, también surge la necesidad de validar a estos miARNs en cohortes más amplias, cuya evaluación en ensayos clínicos bien diseñados serán pasos fundamentales para su eventual implementación clínica.

Por último, esta revisión sistemática ha proporcionado una visión más amplia del papel de los miARNs involucrados en la LLA en pacientes pediátricos, destacando su relevancia como biomarcadores potenciales y su papel en la regulación de genes asociados a este tipo de cáncer. Aunque se han identificado importantes hallazgos, es necesario tomar énfasis en la estandarización los métodos de análisis para garantizar la validez y replicabilidad de los resultados. Los miARNs representan una prometedora área de investigación en el campo de la LLA pediátrica y podrían tener un impacto significativo en la práctica clínica y la investigación futura en el campo de la oncología pediátrica.

## 8. Conclusiones

A través de la síntesis y análisis de diversos estudios, se ha identificado algunos miARNs que desempeñan un papel fundamental en la regulación de genes involucrados en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Estos miARNs han demostrado influir en la expresión de una variedad de genes directos, destacando la regulación positiva y negativa en cuanto a su expresión. Entre los genes objetivos estudiados, miR-181a, miR-149, miR-155 y miR-146a mostraron una expresión al alza y se asociaron con la regulación a la baja de sus respectivos genes diana (EGR1a, JunB, ZNF238 y STAT1). Además, miR-204 y miR-326 se expresaron a la baja, y su influencia en la sobreexpresión de los genes SOX4 y BAALC, respectivamente, fue evidente. Los estudios que analizaron paneles de miARNs, revelaron correlaciones inversas entre la expresión a la baja de miARNs específicos y los niveles de expresión al alza de genes NOTCH1, c-Myc y CCND1. Además, fue evidente que las deleciones genéticas también influyeron en la expresión a la baja de los miARNs, lo que indica una relación compleja entre estos elementos reguladores y los procesos de la enfermedad.

La evaluación del potencial diagnóstico de los miARNs en la LLA pediátrica reveló prometedoras características de rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad. Varios miARNs mostraron elevados valores de sensibilidad y especificidad, respaldados por valores de AUC-ROC superiores a 0,5, lo que sugiere un funcionamiento óptimo de los modelos predictivos para el diagnóstico de LLA. Sin embargo, de todos ellos se destaca al miR-146a, con valores de sensibilidad y especificidad absolutos (100%) y valor de AUC-ROC igual a 1, lo cual lo cataloga como el mejor miARN de importancia diagnóstica en esta revisión sistemática ya que puede distinguir sin errores de clasificación a sujetos enfermos y sanos. En conjunto estos resultados sugieren que ciertos miARNs podrían utilizarse como marcadores moleculares en el diagnóstico preciso de la LLA pediátrica.

El papel pronóstico de los miARNs en la LLA pediátrica reveló asociaciones significativas entre la expresión de ciertos miARNs y las tasas de supervivencia, tanto en supervivencia general (OS) como en supervivencia libre de enfermedad (DFS). Se identificaron miARNs que funcionan como indicadores de mal pronóstico, como miR-100 y miR-210, cuya sobreexpresión se correlacionó con tasas significativamente más cortas de OS y DFS. Por otro lado, miR-221 y miR-21 también se identificaron como biomarcadores de mal pronóstico, con tasas de supervivencia

más bajas en pacientes con sobreexpresión de estos miARNs. Además, la combinación de ciertos miARNs, como miR-326 y BAALC, demostrando un valor pronóstico significativo en la predicción de resultados en pacientes con LLA pediátrica. De igual forma, cabe destacar la participación de miR-146a como el único miARN cuya regulación a la baja se correlaciona con un buen pronóstico en pacientes con LLA pediátrica.

## **9. Recomendaciones**

Sería factible la revisión de un solo tipo de estudio, ya que, debido a la variabilidad de los mismos, ya sea en su metodología, diseño e inclusive las muestras utilizadas, se origina dificultad para el análisis y comparación de los mismos.

Con el fin de mejorar la validez de los miARN en referencia a su valor diagnóstico como pronóstico, se debería validar con estudios de cohorte más grandes, tomando en cuenta protocolos de biomarcadores pronósticos o diagnósticos contemporáneamente válidos para LLA pediátrica. Además, sería factible el análisis de más estudios de América Latina, ello con el fin de adentrarnos a la realidad de esta patología y los avances de estos nuevos biomarcadores dentro de nuestra zona geográfica.

Se recomienda la revisión de los factores diagnósticos o pronósticos en investigaciones sistemáticas por separado, ya que, abarcarlo en un solo estudio resulta extenso, siendo posible limitarse a abordar aspectos generales sobre todo si se dispone de tiempo limitado.

## 10. Bibliografía

- American Cancer Society. (2023). *Cancer Facts & Figures 2023*. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
- Bain, B. J., & Estcourt, L. (2013). FAB Classification of Leukemia. In S. Maloy & K. Hughes (Eds.), *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)* (pp. 5–7). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5>
- Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(10). <https://doi.org/10.3390/IJMS17101712>
- Chang, J. H. C., Poppe, M. M., Hua, C. H., Marcus, K. J., & Esiashvili, N. (2021). Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, *68*(S2), e28371. <https://doi.org/10.1002/PBC.28371>
- Derakhshan, Z., Khamisipour, G., Soleimani, F. H., & Motamed, N. (2022). Serum MicroRNAs: -28-3p, -31-5p, -378a-3p, and -382-5p as novel potential biomarkers in acute lymphoblastic leukemia. *Gene Reports*, *27*, 101582. <https://doi.org/10.1016/J.GENREP.2022.101582>
- Drobna, M., Szarzyńska, B., Jaksik, R., Sędek, Ł., Kuchmiy, A., Taghon, T., Van Vlierberghe, P., Szczepański, T., Witt, M., & Dawidowska, M. (2020a). hsa-miR-20b-5p and hsa-miR-363-3p Affect Expression of PTEN and BIM Tumor Suppressor Genes and Modulate Survival of T-ALL Cells In Vitro. *Cells*, *9*(5). <https://doi.org/10.3390/CELLS9051137>
- Drobna, M., Szarzyńska, B., Jaksik, R., Sędek, Ł., Kuchmiy, A., Taghon, T., Van Vlierberghe, P., Szczepański, T., Witt, M., & Dawidowska, M. (2020b). hsa-miR-20b-5p and hsa-miR-363-3p Affect Expression of PTEN and BIM Tumor Suppressor Genes and Modulate Survival of T-ALL Cells In Vitro. *Cells*, *9*(5). <https://doi.org/10.3390/CELLS9051137>
- Drożak, P., Bryliński, Ł., & Zawitkowska, J. (2022). A Comprehensive Overview of Recent Advances in Epigenetics in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers*, *14*(21). <https://doi.org/10.3390/CANCERS14215384>



- Duffield, A. S., Mullighan, C. G., & Borowitz, M. J. (2023). International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Archiv : An International Journal of Pathology*, 482(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/S00428-022-03448-8>
- Fan, S. jin, Li, H. bo, Cui, G., Kong, X. lin, Sun, L. li, Zhao, Y. qiu, Li, Y. hua, & Zhou, J. (2016). miRNA-149\* promotes cell proliferation and suppresses apoptosis by mediating JunB in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research*, 41, 62–70. <https://doi.org/10.1016/J.LEUKRES.2015.11.016>
- Fathi, E., Farahzadi, R., Montazersaheb, S., & Bagheri, Y. (2021). Epigenetic Modifications in Acute Lymphoblastic Leukemia: From Cellular Mechanisms to Therapeutics. *Current Gene Therapy*, 21(1), 60–71. <https://doi.org/10.2174/1566523220999201111194554>
- Fayed, D., Donia, T., El-Shanshory, M., Ali, E. M. M., & Mohamed, T. M. (2021). Evaluation of MicroRNA92, MicroRNA638 in Acute Lymphoblastic Leukemia of Egyptian Children. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 22(5), 1567. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.5.1567>
- Feng, X., Xue, J., & Xie, K. (2016). miR-146 promotes apoptosis of Jurkat cell in children with acute lymphoblastic leukemia by targeting STAT1 expression. *Int J Clin Exp Med*, 9(11), 21280–21287. <https://e-century.us/files/ijcem/9/11/ijcem0020506.pdf>
- Gao, W., Yu, Y., Cao, H., Shen, H., Li, X., Pan, S., & Shu, Y. (2010). Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64(6), 399–408. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2010.01.018>
- Ghodousi, E. S., Aberuyi, N., & Rahgozar, S. (2020). Simultaneous changes in expression levels of BAALC and miR-326: a novel prognostic biomarker for childhood ALL. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(6), 671–678. <https://doi.org/10.1093/JJCO/HYAA025>
- Gimenes-Teixeira, H. L., Lucena-Araujo, A. R., dos Santos, G. A., Zanette, D. L., Scheucher, P. S., Oliveira, L. C., Dalmazzo, L. F., Silva-Júnior, W. A., Falcão, R. P., & Rego, E. M. (2013). Increased expression of miR-221 is associated with shorter overall survival in T-cell acute

- lymphoid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, 2(1), 10. <https://doi.org/10.1186/2162-3619-2-10>
- Hassan, N. M., Refaat, L. A., Ismail, G. N., Abdellateif, M., Fadel, S. A., & AbdelAziz, R. S. (2020a). Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia. *Https://Doi.Org/10.1080/16078454.2020.1843753*, 25(1), 405–413. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1843753>
- Hassan, N. M., Refaat, L. A., Ismail, G. N., Abdellateif, M., Fadel, S. A., & AbdelAziz, R. S. (2020b). Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia. *Hematology (United Kingdom)*, 25(1), 405–413. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1843753>
- Hosseinpour-Soleimani, F., Khamisipour, G., Derakhshan, Z., & Ahmadi, B. (2023). Expression analysis of circulating miR-22, miR-122, miR-217 and miR-367 as promising biomarkers of acute lymphoblastic leukemia. *Molecular Biology Reports*, 50(1), 255–265. <https://doi.org/10.1007/S11033-022-08016-6/TABLES/3>
- José, M., Rodríguez, M., De La Paz, K., Salinas, A., Alexander, K., Cepeda, S., Marco, , & Revelo, E. R. (2020). Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *RECIMUNDO: Revista Científica de La Investigación y El Conocimiento*, ISSN-e 2588-073X, Vol. 4, N°. 2, 2020, Pages 53-63, 4(2), 53–63. [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63)
- Krzanowski, J., Madzio, J., Pastorczak, A., Tracz, A., Braun, M., Tabarkiewicz, J., Pluta, A., Młynarski, W., & Zawlik, I. (2017). Selected miRNA levels are associated with IKZF1 microdeletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncology Letters*, 14(3), 3853. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.6599>
- Kyriakidis, I., Kyriakidis, K., & Tsezou, A. (2022). MicroRNAs and the Diagnosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Systematic Review, Meta-Analysis and Re-Analysis with Novel Small RNA-Seq Tools. *Cancers*, 14(16). <https://doi.org/10.3390/CANCERS14163976/S1>
- Labib, H. A., Elantouny, N. G., Ibrahim, N. F., & Alnagar, A. A. (2017). Upregulation of microRNA-21 is a poor prognostic marker in patients with childhood B cell acute

- lymphoblastic leukemia. *Hematology*, 22(7), 392–397.  
<https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1292204>
- Liang, C., Li, Y., Wang, L. N., Zhang, X. L., Luo, J. S., Peng, C. J., Tang, W. Y., Huang, L. Bin, Tang, Y. L., & Luo, X. Q. (2020). Up-regulated miR-155 is associated with poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia and promotes cell proliferation targeting ZNF238. *Hematology*, 26(1), 16–25. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1860187>
- Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2018). MicroRNA. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1202. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.08.034>
- Martínez, M., Talavera, G., Benítez, M. L., Noguera, J., Mesquita, M., Martínez, M., Talavera, G., Benítez, M. L., Noguera, J., & Mesquita, M. (2022). Factores de riesgo ambientales y perinatales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda, de una población hospitalaria. Estudio de caso-control. *Pediatría (Asunción)*, 49(2), 67–76. <https://doi.org/10.31698/PED.49022022002>
- Matsuyama, H., & Suzuki, H. I. (2020). Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS21010132>
- McArthur, A., Klugarova, J., Yan, H., & Florescu, S. (2020). *Systematic reviews of text and opinion*. JBI. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Ecuador implementará protocolo para tratamiento de cáncer infantil – Ministerio de Salud Pública*. <https://www.salud.gob.ec/ecuador-implementara-protocolo-para-tratamiento-de-cancer-infantil/>
- Naderi, T., Mohammadi-Yeganeh, S., Mohammadi-Hezaveh, N., Hadavi, R., Gharehbaghian, A., Vazifeh-Shiran, N., Azad, V. F., & Paryan, M. (2020). Investigating the inhibitory effect of miR-34a, miR-449a, miR-1827, and miR-106b on target genes including NOTCH1, c-Myc, and CCND1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia clinical samples and cell line. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(3), 376. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.40695.9615>

- Nahm, F. S. (2022). Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean Journal of Anesthesiology*, 75(1), 25. <https://doi.org/10.4097/KJA.21209>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., Mcdonald, S., ... Mckenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N160>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, I., Hoffmann, T., & Mulrow, C. (2020). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. MetaArXiv. <https://doi.org/10.31222/osf.io/v7gm2>
- Pardal-Refoyo, J. L., Pardal-Peláez, B., Pardal-Refoyo, J. L., & Pardal-Peláez, B. (2020). Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Revista ORL*, 11(2), 155–160. <https://doi.org/10.14201/orl.22882>
- Ramassone, A., Pagotto, S., Veronese, A., & Visone, R. (2018). Epigenetics and MicroRNAs in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS19020459>
- Rashed, W. M., Hamza, M. M., Matboli, M., & Salem, S. I. (2019). MicroRNA as a prognostic biomarker for survival in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(4), 771–782. <https://doi.org/10.1007/S10555-019-09826-0/FIGURES/4>
- Rehman, A., Abbas, N., Saba, T., Rahman, S. I. ur, Mehmood, Z., & Kolivand, H. (2018). Classification of acute lymphoblastic leukemia using deep learning. *Microscopy Research and Technique*, 81(11), 1310–1317. <https://doi.org/10.1002/JEMT.23139>
- Shafik, R. E., Abd El Wahab, N., Senoun, S. A., Ebeid, E., & El Taweel, M. A. (2018a). Expression of micro-RNA 128 and let-7b in pediatric acute lymphoblastic leukemia cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(8), 2263–2267. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2263>

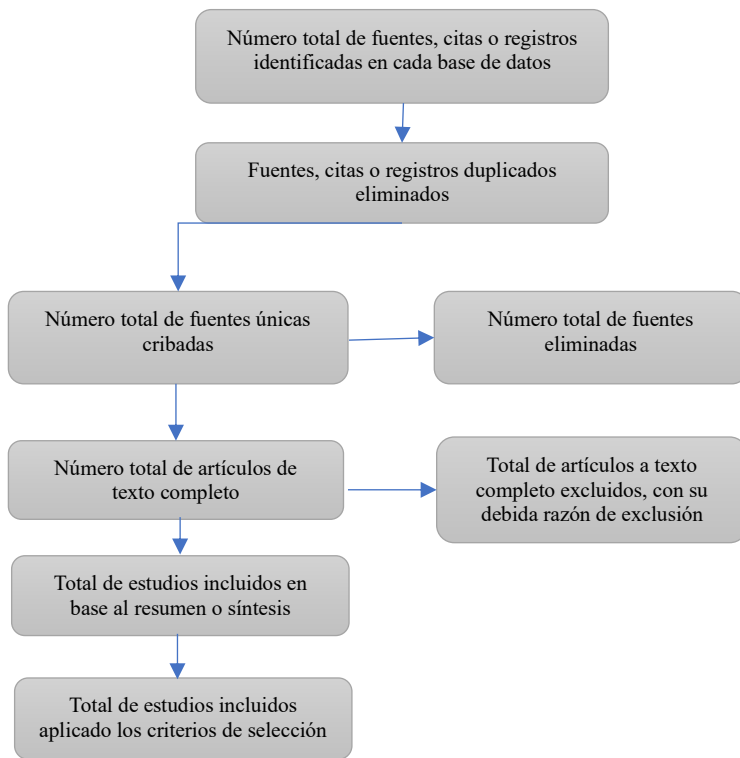
- Shafik, R. E., Abd El Wahab, N., Senoun, S. A., Ebeid, E., & El Taweel, M. A. (2018b). Expression of Micro-RNA 128 and Let-7b in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(8), 2263. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2263>
- Shafik, R. E., Wahab, N. A. El, Mokhtar, M. M., Taweel, M. A. E., & Ebeid, E. (2020). Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in Egyptian Pediatric acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 21(11), 3429. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.11.3429>
- Shafique, S., & Tehsin, S. (2018). Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 17, 1–7. <https://doi.org/10.1177/1533033818802789>
- Shahid, S., Shahid, W., Shaheen, J., Akhtar, M. W., & Sadaf, S. (2021a). Circulating miR-146a expression as a non-invasive predictive biomarker for acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports 2021 11:1*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02257-4>
- Shahid, S., Shahid, W., Shaheen, J., Akhtar, M. W., & Sadaf, S. (2021b). Circulating miR-146a expression as a non-invasive predictive biomarker for acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02257-4>
- Shin, K. H., Bae, S. D., Hong, H. S., Kim, R. H., Kang, M. K., & Park, N. H. (2011). miR-181a shows tumor suppressive effect against oral squamous cell carcinoma cells by downregulating K-ras. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 404(4), 896–902. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2010.12.055>
- Swellam, M., Hashim, M., Mahmoud, M. S., Ramadan, A., & Hassan, N. M. (2018). Aberrant Expression of Some Circulating miRNAs in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biochemical Genetics*, 56(4), 283–294. <https://doi.org/10.1007/S10528-018-9844-Y/TABLES/3>
- Valencia, M., Nájera, M. F., Tejocote, I., & Trujillo, V. E. (2022). Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Revista de Hematología*, 22(3), 155–161.

[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)

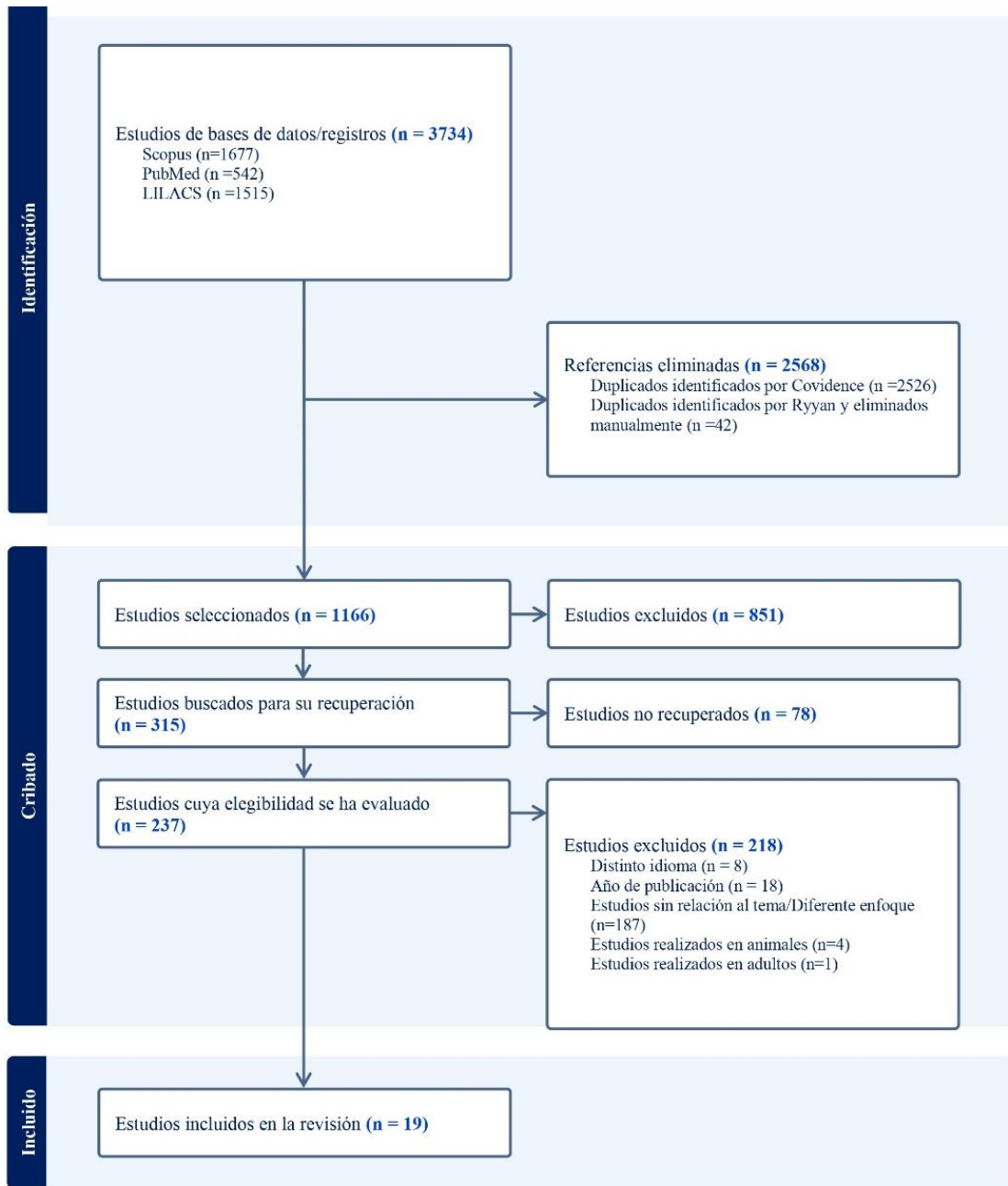
- Verduci, L., Azzalin, G., Gioiosa, S., Carissimi, C., Laudadio, I., Fulci, V., & Macino, G. (2015). microRNA-181a enhances cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting EGR1. *Leukemia Research*, 39(4), 479–485. <https://doi.org/10.1016/J.LEUKRES.2015.01.010>
- Yin, J. J., Liang, B., & Zhan, X. R. (2015). microRNA-204 inhibits cell proliferation in T-cell acute lymphoblastic leukemia by down-regulating SOX4. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(8), 9189. [/pmc/articles/PMC4583897/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26145838/)
- Zhang, W. T., Zhang, G. X., & Gao, S. S. (2021). The Potential Diagnostic Accuracy of Circulating MicroRNAs for Leukemia: A Meta-Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 20. <https://doi.org/10.1177/15330338211011958>

## 11. Anexos

**Anexo 1.** Diagrama de Flujo y fases para la revisión sistemática en base al modelo PRISMA.



**Anexo 2.** Diagrama de flujo para la búsqueda y selección de estudios en base al modelo PRISMA.





**Anexo 3.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Nº	Estudio	Autores /Año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra (linaje B y T), país.	Edad mediana	Objetivos	miARN estudiado/ Metodología.	URL/DOI
1	<b>Aberrant Expression of Some Circulating miRNAs in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia</b>	Swella M., Hashim M., Mahmud M., Ramadana A. & Hassan N. 2018.	Estudio de casos y controles.	PB de 43 niños con LLA no tratados y 23 niños sanos. 25 (58 %) con LLA pre-B, 15 (34,88 %) con LLA T y 3 (6,98 %) con LLA bifenotípica. Egipto.	<18 años	Investigar el perfil de expresión de miRNA-125b-1 y miRNA-203 en LLA infantil como marcadores moleculares útiles para el diagnóstico de LLA.	miR-125-b y miR-203. Análisis cuantitativo, analítico. Uso de PCR en tiempo real (RT-PCR). Evaluación de la eficacia diagnóstica mediante la curva operativa del receptor (ROC). Significancia estadística considerada: $P \leq 0,05$ .	10.1007/s10528-018-9844-y
2	<b>Circulating miR-146a expression as a non-invasive predictive biomarker for acute lymphoblastic leukemia</b>	Shahid S., Shahid W., Shaheen J., Akhtar M., & Sadaf S. 2021.	Estudio de cohorte.	Plasma de 110 pacientes. 66 pacientes con LLA (31 con LLA-B y 35 con LLA-T), 24 controles y 20 casos de seguimiento. 53 hombres y 13 mujeres. (enero de 2013-noviembre 2016). Pakistán.	18,17 años	Evaluar la utilidad de la concentración plasmática de miR-146a circulante como biomarcador no invasivo para LLA.	miARN-146a. Estudio analítico. Uso de RT-PCR, para medir concentraciones de miARN en plasma. Datos analizados mediante el software prisma Graphpad y SPSS versión 21. Validación de datos mediante la prueba Mann Whitney, ANOVA y t de Student. Análisis de Kruskal Wallis para evaluar múltiples grupos. Análisis de eficacia diagnóstica mediante la curva operativa del receptor (ROC) Análisis de correlación de Spearman.	10.1038/s41598-021-02257-4
3	<b>Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-</b>	Hassan N., Refaat	Estudio observacional de cohorte	BM de 85 pacientes pediátricos con LLA.	7,6 años.	Investigar los valores diagnósticos, pronósticos y predictivos de miR-100 y miR-210 en niños con LLA, con el	miR-100 y miR-210. Uso de RT-PCR Análisis correlacional entre niveles de expresión de miARN	10.1080/16078454.2020.1843753

	<b>100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia.</b>	L., Ismail G., Abdella teif M., Fadel S., & Abdel R. 2020.	prospectivo	47 (55,3%) hombres y 38 (44,7%) mujeres. 12 sujetos como controles sanos. Egipto (febrero de 2014 a marzo de 2016).		fin de comprender mejor su importante papel en la carcinogénesis de LLA.	y las características clínicas, la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia general (OS) de los pacientes. Evaluación de la sensibilidad y especificidad mediante el área bajo la curva (AUC)	
4	<b>Evaluation of MicroRNA92, MicroRNA638 in Acute Lymphoblastic Leukemia of Egyptian Children</b>	Fayed D, Donia T, El-Shanshory M, Ali EMM, Mohamed TM. 2021.	Estudio de cohorte	Plasma de 101 sujetos. 71 pediátricos con LLA, 30 controles sanos. Egipto	8 a 13 años	Evaluar miARN en pacientes con LLA para correlacionar su importancia en la predicción clínica y la respuesta a la quimioterapia.	miARN-92 y miARN-638 Enfoque analítico. Uso de RT-PCR. Uso de la prueba t de Student de dos colas, coeficiente de correlación y curva característica operativa del receptor (ROC).	10.31557 %2FAPJC P.2021.22. 5.1567
5	<b>Expression analysis of circulating miR-22, miR-122, miR-217 and miR-367 as promising biomarkers of acute lymphoblastic leukemia</b>	Hossein pour-Soleimani F., Khamisipour G., Derakhsan Z., & Ahmadi B. 2022.	Estudio transversal	Muestras de suero de 21 pacientes recién diagnosticados con LLA. 13 hombres (61,9 %) y 8 mujeres (38,1 %), antes de recibir quimioterapia. 21 individuos sanos (misma edad y sexo). Irán.	<17 años	Determinar los niveles de expresión de miARN seleccionados bioinformáticamente y si pueden usarse como biomarcadores o como un nuevo objetivo terapéutico en pacientes con LLA.	miR-22, miR-122, miR-217 y miR-367. Análisis bioinformático. Uso de PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Análisis estadístico mediante diagrama de caja, uso del método Ct comparativo para determinar los cambios relativos en la expresión de miARN. Pruebas de Shapiro-Wilk, prueba Mann-Whitney, prueba T pareada o Wilcoxon y curva operativa del receptor (ROC).	10.1007/s 11033- 022- 08016-6

6	<b>Expression of Micro-RNA 128 and Let-7b in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Cases</b>	Shafik RE, Abd El Wahab N, Senoun SA, Ebeid E, El Taweel MA. 2018.	Estudio observacional de cohorte.	BM de 70 pacientes pediátricos con LLA recién diagnosticados 37 hombres y 33 mujeres. 7 niños sanos apareados como controles. Irán.	2	Evaluar la expresión de miR-128 y let-7b en la médula ósea de pacientes LLA y correlacionar su expresión con datos clínicos, laboratorio y de pronóstico de los pacientes.	microRNA-128 and Let-7b Enfoque analítico. Diagnóstico mediante análisis clínico, morfológico, citoquímico, citogenético y citometría de flujo. Uso de qRT-PCR. Análisis estadístico mediante la prueba de Mann-Whitney. Método de Spearman-rhp para correlacionar variables numéricas. Método Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171399/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171399/</a>
7	<b>Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in Egyptian Pediatric acute Lymphoblastic Leukemia</b>	Shafik RE, Abd El Wahab N, Mokhtar MM, El Taweel MA, Ebeid E. 2020.	Estudio observacional de casos y controles	BM de 70 pacientes pediátricos LLA recién diagnosticados 27 hombres y 22 mujeres 7 niños sanos apareados como controles. Egipto	2	Evaluar el papel de miR-181a y miR-196b en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y correlacionar su expresión con datos clínicos y de laboratorio.	miR-181a y miR-196b. Uso de RT-qPCR. Métodos estadísticos IBM y SPSS versión 22. Uso de la prueba exacta de Fisher, Chi-cuadrado y prueba de Mann-Whitney. Análisis de supervivencia: método de Kaplan-Meier.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033117/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8033117/</a>
8	<b>hsa-miR-20b-5p and hsa-miR-363-3p Affect Expression of PTEN and BIM Tumor Suppressor Genes and Modulate Survival of T-ALL Cells In Vitro.</b>	Drobna M., Szarzyńska B., Jaksik R., Sędek Ł., Kuchmiy A., Taghon T., Van Vlierberghe P., Szczepa	Estudio experimental in vitro.	BM de 34 casos pediátricos de T-ALL y una cohorte independiente de 32 casos pediátricos de LLA-T. Polonia.	N/A	Probar la hipótesis sobre las funciones protumorales de estos miARN en las células T-ALL in vitro.	Análisis cuantitativo y experimental. Uso de ensayos de indicador dual de luciferasa, inmunoprecipitación de ARN Ago2, RT-qPCR y transferencias Western. Análisis estadístico: prueba de Shapiro-Wilk, prueba t pareada de dos colas y la prueba de Mann-Whitney.	10.3390/2Fcells9051137

		ński T., Witt M., Dawido wska M. 2020.						
9	<b>Increased expression of miR-221 is associated with shorter overall survival in T-cell acute lymphoid leukemia</b>	Gimenes-Teixeira HL., Lucena-Araujo AR., Dos Santos GA., Zanette DL., Scheuchner PS., Oliveira LC., Dalmaço LF., Silva-Júnior WA., Falcão RP., Rego EM. 2013.	Estudio observacional de cohorte prospectivo.	BM de 48 pacientes con LLA-T, desde mayo de 1997 hasta abril de 2008. Brasil.	<15 años.	Comparar la expresión de 164 miARN en blastos T-ALL con y sin expresión de CD56 y correlacionamos estos perfiles con el desarrollo de células T y el resultado del tratamiento.	miR-221 Enfoque analítico. Inmunofenotipificación mediante citometría de flujo. Comparación del perfil de expresión génica de miARNs mediante RT-qPCR. Análisis de tasas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, Análisis de regresión multivariable mediante el modelo de riesgos de proporcionales de Cox. Significancia estadística del 5%.	10.1186% 2F2162-3619-2-10
10	<b>Investigating the inhibitory effect of miR-34a, miR-449a, miR-1827, and miR-106b on target genes including NOTCH1, c-</b>	Naderi T, Mohammedi Yeganeh S, Mohammedi Hezave	Estudio de corte transversal	BM de 20 pacientes con LLA-T, diagnosticados con sobreexpresión de NOTCH1.	<18 años.	Determinar la relación entre los miARN y los genes involucrados en la vía de señalización de Notch.	miR-34a, miR-449a, miR-1827 y miR-106b. Análisis cuantitativo y experimental. Cultivo celular. Predicción bioinformática de miARN dirigidos a los genes (NOTCH1, c-Myc y CCND1).	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229500/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229500/</a>

	<b>Myc, and CCND1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia clinical samples and cell line</b>	h N, Hadavi R, Gharehbaghian A, Vazifeh-Shiran N, Fallah Azad V, Paryan M. 2020.		15 PB de voluntarios sanos. Irán			Diseño de primers, síntesis de ADNc y extracción de ARN. Aplicación de RT-qPCR y análisis estadísticos mediante SPSS. Significancia estadística del 5%.	
11	<b>microRNA-181a enhances cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting EGR1.</b>	Verduci L., Azzalin G., Gioiosa S., Carissimi C., Laudadio I., Fulci V., Macino G. 2015.	Estudio experimental in vitro.	Análisis integrado de los perfiles de expresión de miARN/ARNm en líneas celulares Jurkat de 20 pacientes con LLA.	N/A	Demostrar que miR-181a actúa como un onco-miARN en las células T-ALL que regulan la expresión del gen supresor de tumores EGR1.	Análisis cuantitativo, analítico y experimental. Procesamiento de datos de micromatrices. Uso de RT, RT-PCR, qPCR, Western Blot, ensayos duales de luciferasa. Ensayo de proliferación, ciclo celular y apoptótico. Análisis estadísticos mediante prueba T pareada.	10.1016/j.eukres.2015.01.010
12	<b>microRNA-204 inhibits cell proliferation in T-cell acute lymphoblastic leukemia by down-regulating SOX4</b>	Yin JJ., Liang B., Zhan XR. 2015.	Estudio experimental invitro.	BM de 32 pacientes con LLA-T confirmados. 32 PB de pacientes sanos. China.	N/A	Explorar el efecto de miR-204 en la proliferación celular, migración e invasión en la leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL)	Análisis, cuantitativo, analítico y experimental. Cultivo celular y transfección. Ensayos de proliferación y migración celular. Ensayo reportero de luciferasa. Análisis de la expresión de miR-204 en LLA-T mediante qRT-PCR.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583897/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583897/</a>
13	<b>miRNA-149 promotes cell proliferation and suppresses</b>	Fan S., Li H., Cui G., Kong X,	Estudio experimental.	Líneas celulares de BM de pacientes con	16-50 años	Analizar los efectos de miRNA-149 en células T-ALL in vitro y descubrir el objetivo de miRNA-149 en estas células	Análisis de la expresión de miR-149 en líneas celulares y de medula ósea de pacientes con LLA.	10.1016/j.eukres.2015.11.016

	<b>apoptosis by mediating JunB in T-cell acute lymphoblastic leukemia</b>	Sun L, Zhao Y., Li Y., & Zhou J. 2016.		LLA-B, LLA-T, LMA y donantes sanos. China.			Evaluación de los efectos miméticos e inhibidores de miR-149. Análisis de la regulación de genes como p21, ciclina D1, 4EBP1 y p70s6k, por parte de miR-149. Uso qRT-PCR y análisis de transferencia de Western. Evaluación de la proliferación, ciclo celular, y apoptosis. Análisis estadístico mediante pruebas t de Student y análisis de varianza de una vía (ANOVA) y prueba de Kruskal-Wallis. P < 0,05.	
14	<b>Selected miRNA levels are associated with IKZF1 microdeletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia</b>	Krzano wski J., Madzio J., Pastorzak A., Tracz A., Braun M., Tabarkiewicz J., Pluta A., Młynarski W., Zawlik I. 2017.	Estudio observacional de cohorte.	BM de 90 niños diagnosticados con LLA-B (66) y LLA-T (24), desde mayo de 2004 a marzo de 2014. 24 (26,67%) con LLA-T y 66 (73,33%) con LLA-B. Centrado en pacientes con deleciones del gen IKZF1 de Polonia.	<18 años	Identificar los miARN cuyas variaciones en el nivel de expresión pueden estar asociadas con defectos moleculares conocidos en la LLA infantil	Análisis de la expresión de miARN (miR-128, miR-542, miR-708, miR-24 y miR-31). Extracción de ADN y ARN. Empleo de transcripción inversa (RT) y Amplificación dependiente de ligadura multiplex (MLPA). Análisis estadístico mediante software Statistical 12.5PL, Aprobación de variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Uso de la prueba chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Uso de la prueba U Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis para analizar diferencias entre grupos.	10.3892% 2Fol.2017. 6599

15	<b>Serum MicroRNAs: -28-3p, -31-5p, -378a-3p, and -382-5p as novel potential biomarkers in acute lymphoblastic leukemia</b>	Derakhsan Z., Khamisipour G., Soleimani F., Motamed N., 2022.	Estudio observacional de casos y controles	63 muestras de suero. 21 pacientes con LLA 21 muestras de suero después de un mes de tratamiento y 21 personas sanas. Irán.	7 años	Encontrar biomarcadores diagnósticos y terapéuticos en pacientes con LLA	Niveles de expresión de miR-28-3P, miR-31-5P, miR-378a-3p, miR-382-5P. Estudio analítico. Uso de qRT-PCR. Análisis de regresión logística Análisis de discriminación diagnóstica mediante curvas ROC con nivel de significancia de P<0,05 en todos los análisis.	10.1016/j.genrep.2022.101582
16	<b>Simultaneous changes in expression levels of BAALC and miR-326: a novel prognostic biomarker for childhood ALL</b>	Ghodouzi E., Aberuyi N., Rahgozar S., 2020.	Estudio observacional de cohorte prospectivo.	BM de 30 niños con LLA (23 recién diagnosticados y 7 con recaídas) y 13 controles sanos, entre 2014 y 2015. 3 con linaje LLA-T y 27 con LL-B. Irán.	4.8 años	Determinar el microARN que puede tener efectos sobre el nivel de expresión del gen BAALC en leucemia linfoblástica aguda e investigar la asociación in vitro y ex vivo entre sus niveles de expresión.	Enfoque analítico. Predicción de interacción entre miR-326 con el gen BAALC. Uso de qRT-PCR para evaluar niveles de expresión del microARN y del gen objetivo. Curva de funcionamiento del receptor (ROC). Análisis de regresión logística binaria para evaluar el factor pronóstico.	10.1093/jco/hyaa025
17	<b>Up-regulated miR-155 is associated with poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia and promotes cell proliferation targeting ZNF238</b>	Liang C., Li Y., Wang L., Zhang XL., Luo JS., Peng CJ., Tang WY., Huang LB., Tang YL., & Luo	Estudio observacional de cohorte.	BM de 42 pacientes infantiles con LLA. 28 varones y 14 mujeres. 41 pacientes con linaje LLA-B y 1 con LLA-T. China.	4,2 años.	Identificar un nuevo miARN que pudiera predecir el pronóstico de los pacientes con LLA infantil y explorar su mecanismo potencial.	Enfoque analítico. Análisis de perfiles de expresión de miARN-155. Uso de RT-PCR, transfección de líneas celulares (CEM-C1, Jurkat, MOLT-3 y MOLT-4) con imitadores o inhibidores de miARN-155. Uso del sistema informador de luciferasa dual para confirmar el objetivo ZNF238 de miR-155 Evaluación de la proliferación y apoptosis mediante el ensayo MTT y citometría de flujo. Aplicación de la prueba U de Mann-Whitney y prueba de dos colas.	10.1080/16078454.2020.1860187

		XQ. 2021.					Significancia estadística de P<0,05.	
<b>18</b>	<b>Upregulation of microRNA-21 is a poor prognostic marker in patients with childhood B cell acute lymphoblastic leukemia</b>	Labib H., Elantou ny N., Ibrahim N., & Alnagar A. 2017.	Estudio observacional de cohorte prospectivo.	BM y PB de 75 pacientes diagnosticados con LLA-B y 50 PB pacientes sanos. Febrero de 2011 hasta mayo de 2016. Egipto.	<18 años.	Evaluar el miR-21 como biomarcador para la evaluación, el diagnóstico y el pronóstico del riesgo en pacientes con LLA infantil.	Enfoque analítico. Uso de RT y qRT-PCR. Análisis estadísticos para determinar su valor como biomarcador de riesgo, diagnóstico y pronóstico de LLA-B (Curvas ROC y Kaplan-Meier) Análisis de tasas de supervivencia.	10.1080/10245332.2017.1292204
<b>19</b>	<b>miR-146a promotes apoptosis of Jurkat cell in children with acute lymphoblastic leukemia by targeting STAT1 expression</b>	Feng X., Xue J., Xie K. 2016.	Estudio observacional de cohorte prospectivo.	BM y PB de 54 pacientes infantiles con LLA-T desde octubre 2007 hasta julio de 2014. 34 varones y 20 mujeres. Todos con LLA-T. China.	9,5 años.	Explorar el papel de miR-146a en niños con LLA-T como nuevos biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento de LLA-T.	Análisis descriptivo. Uso de qRT-PCR para detectar la expresión de miR-146a. Western blot. Análisis estadísticos mediante Prueba t de Student de dos colas con significancia de P<0,05.	<a href="https://e-century.us/files/ijcem/9/11/ijcem0020506.pdf">https://e-century.us/files/ijcem/9/11/ijcem0020506.pdf</a>

**Abreviaturas:** BM: Muestra de médula ósea; PB: Muestra de sangre periférica; PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; RT-PCR; Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; qRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda de células B; LLA-T: Leucemia linfoblástica aguda de células T; RT: Transcriptasa inversa; ROC: Curva operativa del receptor; AUC: Área bajo la curva.



**Anexo 4.** Rúbrica de calificación de para la herramienta JBI (Instituto Joanna Brigge).

<b>JBI%</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>
≥ 70%	Bajo
50-69%	Moderado
<50	Alto

**Anexo 5:** Tabla de evaluación de sesgo de cada estudio incluido en la revisión sistemática empleando la herramienta JBI (Instituto Joanna Brigge).

<b>N°</b>	<b>Studys</b>	<b>Yes %</b>	<b>Risk</b>
<b>1</b>	Swellam M., et al.	72%	Bajo
<b>2</b>	Shahid S., et al.	73%	Bajo
<b>3</b>	Hassan N., et al.	64%	Moderado
<b>4</b>	Fayed D., et al.	73%	Bajo
<b>5</b>	Hosseinpour-Soleimani F., et al.	80%	Bajo
<b>6</b>	Shafik RE., et al.	90%	Bajo
<b>7</b>	Shafik RE., et al.	100%	Bajo
<b>8</b>	Drobna M. et al.	92%	Bajo
<b>9</b>	Gimenes-Teixeira HL., et al.	63%	Moderado
<b>10</b>	Naderi T., et al.	75%	Bajo
<b>11</b>	Verduci L., et al.	77%	Bajo
<b>12</b>	Yin JJ., et al.	92%	Bajo
<b>13</b>	Fan S., et al.	85%	Bajo
<b>14</b>	Krzanowski J., et al.	73%	Bajo
<b>15</b>	Derakhshan Z., et al.	100%	Bajo
<b>16</b>	Elaheh S., et al.	73%	Bajo
<b>17</b>	Liang C., et al.	64%	Moderado
<b>18</b>	Labib H., et al.	82%	Bajo
<b>19</b>	Feng X., et al.	73%	Bajo

**Anexo 6.** Rúbrica de calificación para la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).

PRISMA%	Riesgo de sesgo
≥ 70%	Bajo
50-69%	Moderado
<50	Alto

**Anexo 7:** Tabla resumen de la evaluación de la calidad de la revisión sistemática según la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis).

PRISMA statement results			Yes	Partial	No
<b>Title</b>	1	Title	X		
<b>Abstract</b>	2	Structure summary	X		
<b>Introduction</b>	3	Rationale	X		
<b>Methods</b>	4	Objectives	X		
	5	Protocol and registration	X		
	6	Eligibility criteria	X		
	7	Information sources	X		
	8	Search	X		
	9	Study selection	X		
	10	Data collection process	X		
	11	Data items	X		
	12	Risk of bias in individual studies	X		
	13	Summary measures	X		
	14	Synthesis of results	X		
	15	Risk of bias across studies		X	
	16	Additional analyses			X
<b>Results</b>	17	Study selection	X		
	18	Study characteristics	X		
	19	Risk of bias within studies		X	
	20	Results of individual studies		X	
	21	Synthesis of results	X		

	22	Risk of bias across studies		X	
	23	Additional analyses	X		
<b>Discussion</b>	24	Summary of evidence	X		
	25	Limitations	X		
	26	Conclusions	X		
<b>Funding</b>	27	Funding			X
		Total	21	4	2
		PRISMA %	78%	15%	7%
		Risk	<b>Bajo</b>		

**Anexo 8:** Tabla general para evaluación de la calidad de la revisión sistemática según la herramienta PRISMA.

<b>Topic</b>	<b>No.</b>	<b>Item</b>	<b>Location where item is reported</b>
<b>TITLE</b>			
<b>Title</b>	1	Identify the report as a systematic review.	miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática.
<b>ABSTRACT</b>			
<b>Abstract</b>	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist	
<b>INTRODUCTION</b>			
<b>Rationale</b>	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Pag. 4-5
<b>Objectives</b>	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Pag. 5-6
<b>METHODS</b>			

<b>Eligibility criteria</b>	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Pag. 14
<b>Information sources</b>	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Pag. 15
<b>Search strategy</b>	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Pag. 15
<b>Selection process</b>	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag. 15-16
<b>Data collection process</b>	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag. 16
<b>Data items</b>	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Pag. 16
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Pag. 16-17

<b>Study risk of bias assessment</b>	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Pag. 17
<b>Effect measures</b>	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Pag. 17
<b>Synthesis methods</b>	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item 5)).	Pag. 18
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Pag. 18
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	--
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	--
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	--
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	--
<b>Reporting bias assessment</b>	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a	Pag. 17

		synthesis (arising from reporting biases).	
<b>Certainty assessment</b>	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	--
<b>RESULTS</b>			
<b>Study selection</b>	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Pag. 20
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	--
<b>Study characteristics</b>	17	Cite each included study and present its characteristics.	Pag. 20
<b>Risk of bias in studies</b>	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Pag. 17
<b>Results of individual studies</b>	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Pag. 20-36
<b>Results of syntheses</b>	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Pag. 20-36
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Pag. 20-36
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	--

	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	--
<b>Reporting biases</b>	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	--
<b>Certainty of evidence</b>	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	--
<b>DISCUSSION</b>			
<b>Discussion</b>	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Pag. 37
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Pag. 41-42
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Pag. 42
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Pag. 42
<b>OTHER INFORMATION</b>			
<b>Registration and protocol</b>	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Pag. 4
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	--
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	--
<b>Support</b>	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	--
<b>Competing interests</b>	26	Declare any competing interests of review authors.	Pag.4

<b>Availability of data, code and other materials</b>	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Pag. 5
---	----	--	--------

**Nota:** Información recopilada y adaptada de Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, I., Hoffmann, T., & Mulrow, C. (2020). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. MetaArXiv.

### Anexo 9: Lista de verificación de resúmenes PRISMA.

Topic	No.	Item	Reported?
<b>TITLE</b>			
<b>Title</b>	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
<b>BACKGROUND</b>			
<b>Objectives</b>	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
<b>METHODS</b>			
<b>Eligibility criteria</b>	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
<b>Information sources</b>	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
<b>Risk of bias</b>	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
<b>Synthesis of results</b>	6	Specify the methods used to present and synthesize results.	Yes
<b>RESULTS</b>			
<b>Included studies</b>	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
<b>Synthesis of results</b>	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible	Yes



---

interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).

---

**DISCUSSION**

---

<b>Limitations of evidence</b>	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes
--------------------------------	---	---	-----

---

<b>Interpretation</b>	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
-----------------------	----	---	-----

---

**OTHER**

---

<b>Funding</b>	11	Specify the primary source of funding for the review.	No
----------------	----	---	----

---

<b>Registration</b>	12	Provide the register name and registration number.	No
---------------------	----	--	----

---

**Nota:** Información recopilada y adaptada de Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, I., Hoffmann, T., & Mulrow, C. (2020). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. MetaArXiv.

## Anexo 10: Certificado de pertinencia del Proyecto de Integración Curricular.



**unl**

Universidad  
Nacional  
de Loja

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Facultad  
de la Salud  
Humana

MEMORANDO NRO. UNL-FSH-DCLC-MCLG-2023-021  
Loja, 26 de junio del 2023

**PARA:** Dra. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO-FSH**

**DE:** Lic. María del Cisne Loján González.  
**DOCENTE TITULAR DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO-FSH**

**ASUNTO:** Pertinencia anteproyecto trabajo de integración curricular del estudiante Sr. Jilson Villalta

Por medio del presente me permito dar contestación al memorando Nro. UNL-FSH-DCLC-2023-0349-M de fecha 19 de junio del 2023, en el que se solicita se emita informe de **estructura, coherencia y pertinencia** del Proyecto de Tesis denominado: **“miARNs ASOCIADOS A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”** de autoría del Sr. **JILSON FRANCEL VILLALTA CASTILLO** estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, debiendo indicar qué:

Una vez revisado el anteproyecto del trabajo de integración curricular mencionado anteriormente, todos los parámetros incluidos como: tema, problemática, justificación, marco teórico, metodología, cronograma, presupuesto y anexos, **GUARDAN ESTRUCTURA Y COHERENCIA**, por lo que indico a usted que el proyecto es **PERTINENTE**.

Atentamente,



Lic. María del Cisne Loján González, M.Sc.  
Directora de Tesis.

## Anexo 11: Certificado de la traducción del resumen del Trabajo de Integración Curricular.



**ALICIA M. SUING OCHOA**  
**ABOGADA/PERITO TRADUCTOR/MEDIADORA**  
MAT: 11-2015-270  
CALIFICACIÓN PERITO N° 1238594  
Cel: (+593)0992851539 correo: amsuingochoa@gmail.com

Loja 12 de agosto de 2023

**ALICIA MARGARITA SUING OCHOA**, con cédula de identidad 1104506322, profesora de inglés con registro en la Senescyt 1008-11-1087914 y perito acreditado con número de calificación 1238594 certifico:

Qué tengo el conocimiento y dominio del Idioma Inglés y que la traducción del resumen de la tesis denominada: **miARNs asociados a leucemia linfoblástica aguda como herramienta diagnóstica y pronóstica en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática.** Cuyo autor es el señor Villalta Castillo Jilson Francel con cédula de identidad es 1150631727.

Es verdadero y correcto a mi mejor saber y entender. Y que el mismo fue solicitado por el mismo.

**Es todo en honor a la verdad**

Atentamente



Lic. Alicia Suing Ochoa