

Recibido: 07.07.2024 • Aceptado: 18.02.2026

Palabras clave: Espectroscopía Raman, leucemia aguda, diagnóstico molecular.

Espectroscopía Raman en el diagnóstico de leucemias agudas: aplicaciones y perspectivas

ELEAZAR SAMUEL KOLOSOVAS MACHUCA

samuel.kolosovas@uaslp.mx

FACULTAD DE CIENCIAS, COORDINACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y LA APLICACIÓN DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA (CIACYT), UASLP

ALEJANDRA ORTIZ DOSAL

alejandra.ortiz@uaslp.mx

SECRETARÍA DE CIENCIA, HUMANIDADES, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (SECIHTI), UASLP

EDUARDO ROBERTO CABALLERO LUGO

caballerolugo.hematopedia@gmail.com

HOSPITAL CENTRAL "IGNACIO MORONES PRIETO"



Las leucemias son cánceres hematológicos debidos a la proliferación anormal de células sanguíneas en la médula ósea y se clasifican en cuatro tipos: leucemia mieloide aguda (LMA), linfoblástica aguda (LLA), mieloide crónica (LMC) y linfocítica crónica (LLC). Cada tipo tiene características específicas, pero todos requieren un diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico. Normalmente, las células sanguíneas se producen en la médula ósea y se liberan al torrente sanguíneo, pero en la leucemia aguda, se acumulan células blancas inmaduras (blastos) que invaden la sangre y otros tejidos, provocando síntomas como fiebre, fatiga y sangrado. El diagnóstico se realiza mediante técnicas que evalúan estas células malignas y se han investigado nuevas herramientas, como la espectroscopía Raman.

Cuando el primer cazador de microbios, el neerlandés Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), “se asomó a un mundo nuevo y misterioso poblado por millares de diferentes especies de seres diminutos”, lo hizo gracias a las herramientas que él mismo guardó y perfeccionó durante muchos años. Vendedor de telas y aficionado al tallado de vidrios, fabricó un microscopio que le permitió observar, por primera vez, los glóbulos rojos y otros componentes de la sangre.

Hoy sabemos que en la sangre existen tres tipos de células: los eritrocitos (o glóbulos rojos), los leucocitos (o glóbulos blancos) y los trombocitos (o plaquetas). Estas células se originan a partir de una célula precursora común y se diferencian en la médula ósea; una vez que maduran, se liberan al torrente sanguíneo para cumplir sus funciones, un proceso regulado por diversos mecanismos moleculares.

En la leucemia aguda, estos mecanismos fallan: muchos blastos (células inmaduras) proliferan sin control, se acumulan en la médula ósea e invaden la sangre y otros tejidos como los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo. Al estar infiltrada por estos blastos, la médula ósea deja de producir las

células normales, lo que provoca síntomas como fiebre, fatiga, infecciones frecuentes o graves, sangrado y dolor en los huesos.

El diagnóstico requiere la evaluación de estas células malignas mediante diversas técnicas, tales como la biometría hemática y el frotis de sangre periférica, para los que se obtiene una muestra de sangre de una vena para detectar alteraciones como la anemia y cambios en el recuento de leucocitos. El frotis permite observar la morfología de las células sanguíneas y la presencia de blastos o de linfocitos atípicos, lo que ayuda a sospechar leucemia.

Otra técnica es el aspirado y la biopsia de la médula ósea. Este procedimiento, que requiere anestesia local y se realiza frecuentemente en la cresta ilíaca, permite cuantificar los blastos y analizar el patrón de infiltración medular. La biopsia, por su parte, ayuda a evaluar la arquitectura de la médula y el grado de fibrosis. El estudio de la médula ósea incluye un examen citológico para identificar células malignas y un análisis inmunológico (inmunofenotipo) para detectar proteínas específicas en dichas células. La inmunofenotipificación utiliza citometría de flujo que permite identificar marcadores en las células malignas y clasificar las leucemias, distinguiendo entre la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA), así como sus subtipos.

A partir de la biopsia también se realizan estudios citogenéticos y moleculares que detectan cromosomas anormales, como la translocación t(9;22) en la leucemia mieloide crónica (LMC). Los estudios moleculares incluyen técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de nueva generación para identificar alteraciones en genes relevantes para el pronóstico. Todas las técnicas mencionadas son esenciales para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento en casos de leucemia.

Dado que el proceso de diagnóstico es complejo y requiere personal especializado, se están investigando técnicas no convencionales para contribuir al diagnóstico temprano de este tipo de enfermedades. Una de estas líneas de investigación emplea técnicas de espectroscopía vibracional, como la espectroscopía Raman, para la identificación y caracterización de células malignas en distintos tipos de cáncer.

Espectroscopía vibracional

El avance en la investigación sobre las aplicaciones de las técnicas fotónicas ha permitido proponerlas como herramientas para determinar la invasividad de los tejidos cancerosos durante la cirugía y para el estudio de las enfermedades a nivel unicelular. Estos métodos ofrecen una sensibilidad suficiente para detectar una sola molécula, lo que permite obtener imágenes funcionales con una resolución micrométrica e incluso nanométrica, sin interferir con las técnicas existentes, lo que aumenta la probabilidad de su implementación futura en un entorno clínico.

Una de estas técnicas es la espectroscopía Raman, una técnica óptica no destructiva que se basa en la interacción de la luz con las vibraciones moleculares de una muestra. En ella se utiliza luz monocromática para explotar el fenómeno de dispersión inelástica de la luz, también conocido como efecto Raman. Este fenómeno describe la excitación de fotones a estados de energía virtual y la pérdida o ganancia de energía resultante de la interacción de la luz con los modos vibracionales de los enlaces químicos de las moléculas de un compuesto. Dicho cambio de energía es indicativo de los modos de vibración de estas moléculas; por lo tanto, puede obtenerse una medida de la composición bioquímica y de la estructura molecular de una muestra.

La técnica tiene varias ventajas frente a los métodos tradicionales de diagnóstico: no suele verse afectada por la interferencia de las moléculas de agua; el análisis, por lo general, no requiere una preparación exhaustiva de la muestra y permite la obtención de información estructural sin necesidad de adición de reactivos costosos, por lo que no requiere marcaje ni destrucción de la muestra, además de ser rápida y reproducible.

La espectroscopía Raman es útil en áreas de la biología y la medicina porque detecta las vibraciones de los enlaces químicos en las moléculas y proporciona información

específica sobre los componentes de una muestra, como el contenido de ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos y lípidos dentro de una célula. Un espectro Raman típico funciona como la huella dactilar molecular de una célula, un líquido o un tejido, proporcionando información química que incluye la composición molecular de la muestra y su estructura. Esto permite diferenciar, por ejemplo, entre tipos de células y sus estados fisiológicos en función de sus características bioquímicas completas.

Recientemente, la espectroscopía Raman se ha utilizado para analizar tejidos precancerosos en el esófago, el colon y el cuello uterino, así como para identificar y clasificar diversos tipos de cáncer. Ha demostrado ser particularmente útil para la detección de células malignas y el análisis de biofluidos de pacientes con leucemias agudas. Su capacidad para obtener “huellas digitales químicas” sin necesidad de marcadores ni reactivos, la convierte en una herramienta prometedora para el diagnóstico rápido y preciso.

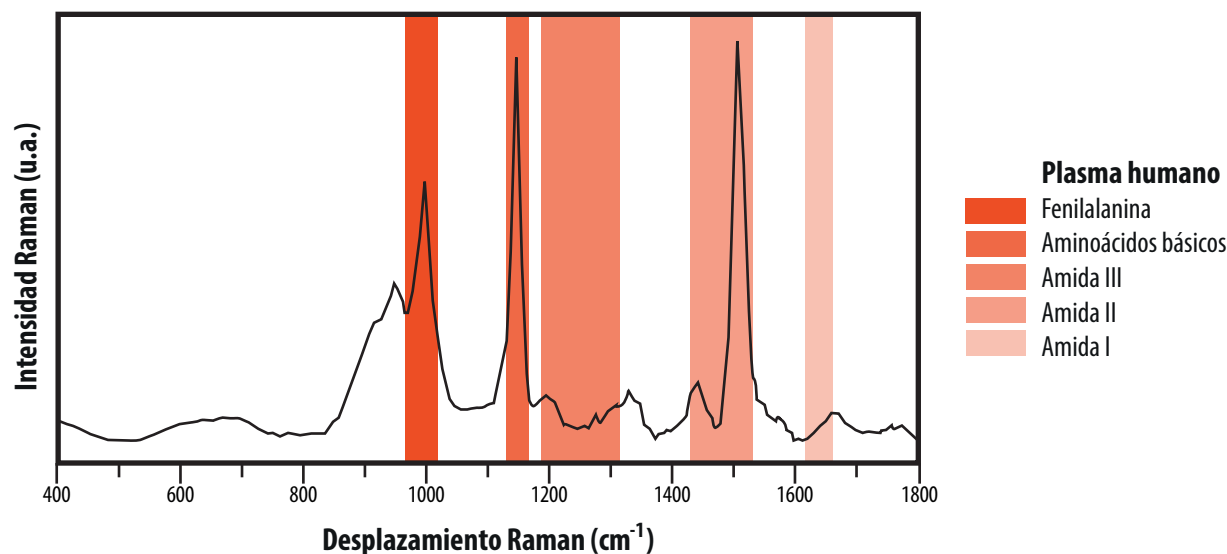


Figura 1.
Espectro Raman de plasma humano



durante la transformación maligna (Cheng *et al.*, 2025). En comparación con la microscopía, no requiere tinciones, proporciona información molecular complementaria y permite análisis automatizados mediante inteligencia artificial.

Análisis de biofluidos

La espectroscopía Raman también puede utilizarse para estudiar suero, plasma, saliva, líquido cefalorraquídeo y orina de pacientes con leucemia. La

figura 1 muestra un espectro Raman de plasma humano, en el que se indican los rangos propios de algunos de sus componentes.

En particular, la espectroscopía Raman se ha utilizado ampliamente para el análisis de células leucémicas, principalmente mediante modelos *in vitro* con líneas celulares malignas bien caracterizadas. Diversos estudios han demostrado que esta técnica permite identificar y clasificar distintos tipos de células de leucemia B, diferenciándolas de las células B normales en función de sus características bioquímicas y de su respuesta a fármacos. Asimismo, en pacientes con LLA se ha observado que las células leucémicas pueden distinguirse de las sanas por diferencias en las bandas Raman asociadas a ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. En conjunto, los resultados muestran una alta capacidad diagnóstica de la espectroscopía Raman, con precisiones que oscilan entre el 85 % y el 97 %, y valores elevados de sensibilidad y especificidad.

Aplicaciones de la espectroscopía Raman en el diagnóstico y seguimiento de la detección de células malignas

La espectroscopía Raman detecta cambios en señales asociadas a ácidos nucleicos (indicativas de proliferación acelerada), a componentes lipídicos y proteicos alterados en la membrana y en el citoplasma, y a una estructura del ADN modificada

Comparación de la espectroscopía Raman con inmunofenotipificación y estudios moleculares

La espectroscopía Raman podría complementar técnicas como la citometría de flujo y la secuenciación de nueva generación (NGS), ya que ofrecería un diagnóstico preliminar rápido y económico, permitiría detectar firmas moleculares globales sin necesidad de anticuerpos y podría utilizarse como método de tamizaje previo a pruebas moleculares más costosas.

Limitaciones actuales

A pesar de su potencial, la espectroscopía Raman enfrenta desafíos. Requiere instrumentación sensible y calibrada, así como la estandarización de los procesos de manejo de muestras, la obtención de los espectros y procesamiento de las señales. La adecuada interpretación de los resultados depende de algoritmos avanzados para el análisis espectral. Además, existe una falta de consenso universal sobre los patrones espectrales para cada subtipo de leucemia aguda y se carece de bases de datos amplias que integren todos los perfiles clínicos.

Perspectivas futuras

En el mediano plazo, es posible que la espectroscopía Raman se utilice como





ELEAZAR SAMUEL KOLOSOVAS MACHUCA

Doctorado en Ciencias Aplicadas, por la Facultad de Ciencias, UASLP. Se desempeña como profesor investigador en la Facultad de Ciencias, así como en la Coordinación para la Innovación y la Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT), ambas entidades de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Actualmente trabaja en la identificación de biomarcadores por medio de espectroscopía Raman y FTIR.

herramienta complementaria para la clasificación inicial de muestras sanguíneas como estrategia de cribado. Esta técnica abre la posibilidad de diseñar un método portátil para monitorear la respuesta al tratamiento y podría ofrecer una alternativa rápida para el tamizaje poblacional en regiones con recursos limitados. La combinación de la espectroscopía Raman con la inteligencia artificial podría permitir diagnósticos automatizados y portátiles, democratizando el acceso al diagnóstico de leucemias.

Papel potencial de la espectroscopía Raman

La espectroscopía Raman es una técnica óptica capaz de obtener información molecular sin necesidad de marcaje químico. A mediano plazo, podría ofrecer alternativas, principalmente en el análisis morfológico de células sanguíneas, complementando parcialmente la microscopía al aportar información química adicional y mayor rapidez, sin necesidad de colorantes. Aunque no reemplazará por completo la citometría de flujo, podría ayudar a identificar firmas moleculares específicas sin la adición de anticuerpos, lo que la diferencia de los métodos actuales de inmunofenotipificación. Aún no se ha vislumbrado como una alternativa a los métodos de diagnóstico molecular (NGS y detección de genes de fusión), pero podría detectar ciertos patrones vibracionales asociados a alteraciones genéticas y emplearse como una herramienta complementaria de estos estudios.

Entre las ventajas potenciales de la espectroscopía Raman se encuentran el procesamiento rápido, la reducción de costos de reactivos, anticuerpos y colorantes, la menor manipulación de la muestra y la posibilidad de análisis automatizado basado en inteligencia artificial.

Por estas razones, se está investigando esta técnica como una herramienta que, en el futuro, podría contribuir en la detección de diferentes tipos de leucemia aguda y utilizarse para correlacionar los parámetros bioquímicos de los pacientes con la clasificación y el pronóstico de la enfermedad.

Conclusión

La integración de la espectroscopía Raman con los métodos diagnósticos actuales abriría la puerta a una nueva era del diagnóstico hematológico, basado más en la química molecular que en la morfología celular. Las investigaciones realizadas hasta ahora sugieren que es posible identificar huellas espectrales en biofluidos y en células leucémicas mediante esta técnica. Su capacidad para detectar marcadores de malignidad y clasificar subtipos de leucemia aguda la posiciona como una tecnología prometedora

para el futuro del diagnóstico y el monitoreo de estas enfermedades.

Sin embargo, la investigación sobre el uso clínico de esta técnica es aún incipiente. Antes de que pueda utilizarse de manera rutinaria en el laboratorio deberá comprobarse su sensibilidad y especificidad en un mayor número de pacientes, es decir, validarla en cohortes amplias. ^{UP}

Referencias bibliográficas:

- Adamczyk A, Nowakowska AM, Jakubowska J, Zabczynska M, Bartoszek M, Kashyrskaya S, Fatla A, Stawoski K, Siakala K, Pastorzak A, Ostrowska K, Mlynarski W, Majzner K, Baranska M. Raman classification of selected subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Analyst*. 2024 Jan 15;149(2):571-581. doi: 10.1039/d3an01708g. PMID: 38099606.
- Cheng X, Liu J, Chen M, Wang H, Dong S, Zhou Y. High-content stimulated Raman pathology imaging and transcriptomics reveal leukemia subtype-specific lipid metabolic heterogeneity. *Front Immunol*. 2025 Oct 1;16:1662281. doi: 10.3389/fimmu.2025.1662281. PMID: 41103432; PMCID: PMC12520939.
- Laskowska P, Mrowka P, Glodkowska-Mrowka E. Raman Spectroscopy as a Research and Diagnostic Tool in Clinical Hematology and Hemato-oncology. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 16;25(6):3376. doi: 10.3390/ijms25063376. PMID: 38542349; PMCID: PMC10969935.
- Leszczenko P, Borek-Dorosz A, Nowakowska AM, Adamczyk A, Kashyrskaya S, Jakubowska J, Zabczynska M, Pastorzak A, Ostrowska K, Baranska M, Marzec KM, Majzner K. Towards Raman-Based Screening of Acute Lymphoblastic Leukemia-Type B (B-ALL) Subtypes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5483. doi: 10.3390/cancers13215483. PMID: 34771646; PMCID: PMC8582787.
- Liang H, Shi R, Wang H, Zhou Y. Advances in the application of Raman spectroscopy in haematological tumours. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023 Jan 10;10:1103785. doi: 10.3389/fbioe.2022.1103785. PMID: 36704299; PMCID: PMC9871369.