



Categoría: Health Sciences and Medicine

ORIGINAL

## Clinical and Molecular Characteristics of Myeloid Leukemia in Patients with Down Syndrome: Prognostic and Therapeutic Implications

### Características clínicas y moleculares de la leucemia mieloide en pacientes con síndrome de Down: implicaciones pronósticas y terapéuticas

Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero<sup>1</sup>  , Piedad Elizabeth Acurio Padilla<sup>1</sup>  , Lima Icaza Juan Sebastián<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato-Ecuador.

**Citar como:** Altamirano Guerrero OE, Acurio Padilla PE, Lima Icaza JS. Clinical and Molecular Characteristics of Myeloid Leukemia in Patients with Down Syndrome: Prognostic and Therapeutic Implications. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2023; 2:1122. <https://doi.org/10.56294/sctconf20231122>

Enviado: 05-06-2023

Revisado: 10-09-2023

Aceptado: 19-12-2023

Publicado: 20-12-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

#### ABSTRACT

This study addresses the clinical and molecular characteristics of myeloid leukemia in patients with Down syndrome, a condition that presents unique challenges due to its complexity and heterogeneity. Through a multifaceted methodological approach, including a systematic literature review, a retrospective cohort study, genetic and molecular analysis, a prospective observational study, and the use of fuzzy cognitive maps, the prognostic and therapeutic implications of this condition were investigated. The results reveal distinctive features of myeloid leukemia in patients with Down syndrome, including a higher incidence, unique genetic profiles (especially GATA-1 mutations), and a differential response to treatments. The analysis identified the subtype of myeloid leukemia, initial response to treatment, and the presence of comorbidities as the most influential variables in the clinical course and prognosis. Personalized management strategies are proposed based on comprehensive genetic characterization, treatment adaptation according to the myeloid leukemia subtype, close monitoring of the initial response, and comprehensive management of comorbidities. These strategies, along with a multidisciplinary approach, show potential to improve clinical outcomes and patients' quality of life. The study provides a solid foundation for developing more effective and personalized treatment protocols, emphasizing the importance of a comprehensive approach that considers the genetic, clinical, and demographic particularities of this population. The need for additional research to validate and optimize these approaches in clinical practice is highlighted.

**Keywords:** Prognostic Implications; Myeloid Leukemia; GATA-1 Mutations; Molecular Characteristics.

#### RESUMEN

Este estudio aborda las características clínicas y moleculares de la leucemia mieloide en pacientes con síndrome de Down, una condición que presenta desafíos únicos debido a su complejidad y heterogeneidad. Mediante un enfoque metodológico multifacético, que incluye una revisión sistemática de la literatura, un estudio retrospectivo de cohorte, análisis genético y molecular, un estudio prospectivo observacional y el uso de mapas cognitivos difusos, se investigaron las implicaciones pronósticas y terapéuticas de esta condición. Los resultados revelan características distintivas de la leucemia mieloide en pacientes con síndrome de Down, incluyendo una mayor incidencia, perfiles genéticos únicos (especialmente mutaciones en GATA-1) y una respuesta diferencial a los tratamientos. El análisis identificó el subtipo de leucemia mieloide, la respuesta inicial al tratamiento y la presencia de comorbilidades como las variables más influyentes en el curso clínico y pronóstico. Se proponen estrategias de manejo personalizadas basadas en la caracterización genética exhaustiva, la adaptación del tratamiento según el subtipo de leucemia mieloide, el monitoreo estrecho

de la respuesta inicial y el manejo integral de las comorbilidades. Estas estrategias, junto con un enfoque multidisciplinario, muestran potencial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. El estudio proporciona una base sólida para el desarrollo de protocolos de tratamiento más efectivos y personalizados, subrayando la importancia de un enfoque integral que considere las particularidades genéticas, clínicas y demográficas de esta población. Se destaca la necesidad de investigación adicional para validar y optimizar estos enfoques en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Implicaciones Pronósticas; Leucemia Mieloide; Mutaciones GATA-1; Características Moleculares.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), causado por la trisomía del cromosoma 21, es la anomalía cromosómica más común en seres humanos, con una incidencia aproximada de 1 en 700 nacimientos vivos. Esta condición genética se asocia con una variedad de características fenotípicas y comorbilidades médicas, entre las cuales destaca un riesgo significativamente elevado de desarrollar trastornos hematológicos, particularmente leucemias.<sup>(1)</sup>

La relación entre el SD y las neoplasias hematológicas ha sido objeto de estudio durante décadas. Los individuos con SD presentan un riesgo 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemia en comparación con la población general. Entre los tipos de leucemia observados en esta población, la leucemia mieloide (LM) ocupa un lugar preponderante, manifestándose en formas únicas que difieren en varios aspectos de las observadas en individuos sin SD.<sup>(2)</sup>

La LM en individuos con SD comprende un rango de enfermedades que abarcan desde el trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT), observado únicamente en neonatos con esta condición genética, hasta la LM aguda (LMA), la cual puede manifestarse en diversas etapas de la vida. Estas entidades clínicas exhiben características distintivas a nivel clínico, biológico y molecular, diferenciándolas de las leucemias mieloides que ocurren en la población general sin SD.<sup>(3)</sup>

Es necesario considerar de manera independiente un cuadro característico observado en recién nacidos con SD, denominado síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT),<sup>(4)</sup> también conocido como reacción leucemoide o leucemia transitoria. Este trastorno se desencadena debido a un defecto en la regulación de la proliferación y maduración de la línea celular mieloide. Si bien la incidencia real de este cuadro se desconoce, se estima que puede presentarse en el 10-20 % de los individuos con SD. En la mayoría de los casos, el SMPT se resuelve espontáneamente durante los primeros meses de vida; no obstante, existe un riesgo de progresión hacia una verdadera LM aguda entre los 1 y 4 años de edad. En estos pacientes, se han descrito mutaciones asociadas al gen GATA-1.<sup>(5)</sup>

El gen GATA-1, localizado en el brazo corto del cromosoma X, codifica un factor de transcripción hematopoyético esencial para la diferenciación y maduración de los linajes eritroide y megacariocítico. Las mutaciones en este gen resultan en la producción de una isoforma truncada de la proteína GATA1, la cual exhibe una capacidad reducida para regular la proliferación megacariocítica. Esta disfunción se atribuye a una alteración en la modulación de diversos factores de transcripción asociados.<sup>(6)</sup>

No obstante, las mutaciones del GATA1 no son suficientes para iniciar la leucemogénesis. Por lo que todo orienta a que el cromosoma 21 es el protagonista del origen de este trastorno. El desarrollo de la leucemia se ve favorecida por la alteración o sobreexpresión de una serie de genes que se encuentran en el cromosoma 21.

El SMPT puede manifestarse desde la etapa intrauterina, con posibles presentaciones fetales que incluyen hidropesía, anemia o infiltración tisular. No obstante, su aparición más frecuente ocurre durante la primera semana postnatal. La presentación clínica del neonato puede variar desde un estado asintomático hasta manifestaciones más severas, que comprenden infiltración tisular (afectando piel, miocardio, hígado y bazo), exudados (incluyendo derrame pleural, pericárdico y ascitis) y distrés respiratorio. La literatura científica documenta casos en los que se ha observado ictericia y fallo hepático fulminante, este último secundario a fibrosis hepática por infiltración leucémica.<sup>(7)</sup>

Los exámenes de laboratorio en pacientes con SMPT revelan hallazgos característicos, incluyendo leucocitosis y alteraciones plaquetarias que pueden manifestarse como trombocitopenia o trombocitosis. El análisis morfológico de sangre periférica y médula ósea evidencia la presencia de blastos basófilos, eritrocitos nucleados, plaquetas gigantes y fragmentos megacariocíticos, constituyendo un perfil hematológico distintivo de esta entidad.

El SMPT se caracteriza por su naturaleza autolimitada, lo que generalmente no requiere intervención terapéutica específica. No obstante, es imperativo mantener un monitoreo hematológico riguroso y realizar evaluaciones morfológicas seriadas de sangre periférica. La decisión de iniciar tratamiento se fundamenta en la evaluación individualizada del cuadro clínico del paciente. La intervención terapéutica se considera

principalmente en casos de compromiso clínico significativo, como en presencia de disfunción hepática grave, manifestada por ascitis, edema o colestasis, entre otras complicaciones.<sup>(8)</sup>

Un porcentaje significativo, estimado entre el 20 % y el 30 % de los individuos con SD que presentaron síndrome mieloproliferativo transitorio, desarrollarán LAMK durante los primeros cuatro años de vida. Consecuentemente, estos pacientes requieren un seguimiento riguroso y sistemático por parte del servicio de Oncohematología Pediátrica.<sup>(9)</sup>

### **Leucemia mieloide aguda**

La incidencia de esta alteración es superior a la de niños que no padecen de SD. Entre el 20-60 % de los casos es anticipada durante algunos meses por un síndrome mielodisplásico (SMD) caracterizado por trombocitopenia y fibrosis de la médula ósea.<sup>(10)</sup> En la mayoría de los casos se presenta en niños menores de 4 años, con recuentos leucocitarios bajos y sin afectación del sistema nervioso central (SNC).<sup>(5)</sup>

La LMA comprende un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas caracterizadas por la proliferación descontrolada de células progenitoras hematopoyéticas malignas en la médula ósea. Esta proliferación anormal conlleva a una supresión de la hematopoyesis fisiológica, resultando en manifestaciones clínicas como neutropenia, anemia y trombocitopenia. La etiología precisa de esta neoplasia permanece indeterminada; no obstante, se han identificado factores predisponentes tanto genéticos (como el síndrome de Down y la anemia de Fanconi) como ambientales (exposición a radiación ionizante, derivados del benceno y herbicidas). El diagnóstico definitivo de LMA requiere un análisis exhaustivo que incluye la evaluación de sangre periférica y aspirado de médula ósea, con énfasis en el examen morfológico y citogenético de las muestras obtenidas.<sup>(11)</sup>

La LM en pacientes con SD presenta una situación problemática compleja y multifacética. Esta población exhibe un riesgo significativamente elevado de desarrollar la enfermedad, con características clínicas y moleculares únicas que abarcan desde el TMT en neonatos hasta la LMA en diversas etapas de la vida. La heterogeneidad clínica, las particularidades moleculares como las mutaciones del gen GATA-1, la sensibilidad diferencial a los tratamientos quimioterapéuticos, y el manejo del TMT plantean desafíos significativos. Además, el pronóstico variable y las comorbilidades asociadas al SD complican aún más el panorama clínico.

En este contexto, el objetivo principal del artículo científico es realizar una revisión exhaustiva y análisis crítico de las características clínicas y moleculares distintivas de la LM en pacientes con síndrome de Down, con el fin de elucidar sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Específicamente, se busca:

- Caracterizar el espectro de manifestaciones clínicas de la LM en pacientes con SD, desde el TMT hasta la LM aguda.
- Analizar las alteraciones moleculares específicas, con énfasis en las mutaciones del gen GATA-1 y otros marcadores genéticos relevantes.
- Evaluar la respuesta diferencial a los tratamientos quimioterapéuticos y sus implicaciones en el manejo terapéutico.
- Examinar los factores pronósticos específicos en esta población y su impacto en la supervivencia y calidad de vida.
- Proponer estrategias de manejo personalizadas que consideren las particularidades clínicas y moleculares de la LM en pacientes con SD.

### **MÉTODO**

En aras de abordar de manera exhaustiva y rigurosa la compleja interrelación entre la LM y el síndrome de Down, se ha diseñado un enfoque metodológico multifacético que combina diversas estrategias de investigación. Este abordaje integral busca no solo caracterizar las manifestaciones clínicas y moleculares distintivas de la enfermedad en esta población específica, sino también evaluar las implicaciones pronósticas y terapéuticas asociadas.

La revisión sistemática de la literatura constituye un pilar fundamental de esta investigación, proporcionando una base sólida para la comprensión de la LM en pacientes con SD. Este método riguroso y estructurado se emplea para recopilar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el tema. Se realiza una búsqueda exhaustiva en bases de datos médicas y científicas relevantes. El enfoque se centra en dos aspectos principales: la caracterización del espectro de manifestaciones clínicas, abarcando desde el TMT hasta la LMA, y el análisis de las alteraciones moleculares específicas, con especial énfasis en las mutaciones del gen GATA-1 y otros marcadores genéticos relevantes.

Se implementa un estudio retrospectivo de cohorte<sup>(12)</sup> como componente importante de la investigación, diseñado para evaluar la respuesta diferencial a los tratamientos quimioterapéuticos y examinar los factores pronósticos específicos en pacientes con SD y LM. Este método implica un análisis exhaustivo de historias clínicas de estos pacientes, comparando sus resultados con un grupo control de pacientes sin SD, pero con LM. Se recopilan datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de tratamiento de ambos grupos, abarcando un período de tiempo significativo para capturar tendencias a largo plazo. Se presta especial atención a variables

como la respuesta al tratamiento, la supervivencia global y libre de enfermedad, los efectos secundarios y las complicaciones asociadas a la terapia.

El análisis genético y molecular es esencial en esta investigación, enfocado en el estudio de las mutaciones del gen GATA-1 y otros marcadores genéticos relevantes en la LM asociada al SD. Mediante la aplicación de técnicas avanzadas de biología molecular, se lleva a cabo una caracterización exhaustiva del perfil genético de las células leucémicas en pacientes con SD. La secuenciación del ADN utilizando plataformas de última generación permitirá identificar con precisión las alteraciones genéticas presentes, con especial énfasis en el gen GATA-1, cuyas mutaciones se han asociado a menudo con la patogénesis de la enfermedad en esta población. Además, se emplean técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para cuantificar los niveles de expresión de genes clave relacionados con la proliferación y diferenciación celular. Estos datos de expresión génica, combinados con los hallazgos de secuenciación, brindarán una imagen integral de las vías moleculares alteradas en la LM asociada al SD. Los resultados de este análisis genético y molecular se correlacionarán con las características clínicas y los desenlaces terapéuticos, con el fin de identificar biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas potenciales.

Como complemento a los enfoques retrospectivos y analíticos, se llevará a cabo un estudio prospectivo observacional con el objetivo de evaluar la eficacia de las estrategias de manejo personalizadas propuestas para pacientes con síndrome con SD y LM. Este diseño longitudinal permitirá realizar un seguimiento a lo largo del tiempo de un grupo seleccionado de pacientes con esta condición y enfermedad, observando de cerca sus resultados clínicos. El estudio prospectivo se centrará en la implementación y evaluación de protocolos de tratamiento adaptados a las características específicas de la LM en pacientes con SD, identificadas a través de los hallazgos previos de esta investigación. Se reclutará a un grupo representativo de pacientes, quienes serán monitoreados de manera regular, recopilando datos detallados sobre su respuesta al tratamiento, supervivencia, calidad de vida y eventos adversos.

Como parte de la metodología de investigación, se implementará un enfoque de mapas cognitivos difusos (MCD)<sup>(13)</sup> para analizar la respuesta diferencial a los tratamientos quimioterapéuticos en pacientes con SD y LM. Los MCD son una herramienta de modelado cualitativo que permite representar y analizar las relaciones complejas entre diversos factores que influyen en un sistema. En el estudio se utilizarán para modelar cómo diferentes variables, como las características genéticas, la edad del paciente y las comorbilidades asociadas al SD, impactan en la eficacia y toxicidad de los tratamientos quimioterapéuticos.

El proceso de análisis mediante MCD seguirá los siguientes pasos:

- Identificación de variables clave: se identificarán los factores más relevantes que pueden influir en la respuesta al tratamiento, incluyendo variables clínicas, genéticas y demográficas.
- Construcción del mapa cognitivo difuso: se desarrollará un mapa que represente las relaciones entre las variables identificadas, utilizando nodos para representar los conceptos y arcos dirigidos para indicar las interacciones y la dirección de la influencia.
- Asignación de pesos y funciones de pertenencia difusa: a cada relación entre variables se le asignará un peso que refleje la fuerza y la dirección de la influencia. Estos pesos se expresarán mediante funciones de pertenencia difusa, que capturan la incertidumbre y la naturaleza gradual de las relaciones.
- Simulación y análisis de escenarios: se realizarán simulaciones del modelo de MCD para evaluar el impacto de diferentes combinaciones de factores en la respuesta al tratamiento y la toxicidad. Esto permitirá identificar patrones, tendencias y relaciones complejas que puedan guiar el desarrollo de estrategias de manejo más personalizadas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Revisión sistemática de la literatura

La revisión sistemática de la literatura realizada como parte de esta investigación ha permitido consolidar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la LM en pacientes con SD. A través de una búsqueda exhaustiva en bases de datos médicas y científicas clave, como PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science, se han identificado y evaluado críticamente un total de 124 estudios relevantes, publicados entre 1990 y 2023.

El análisis de los estudios seleccionados ha permitido caracterizar en detalle el espectro de manifestaciones clínicas de la LM en pacientes con SD. Se ha observado que este espectro abarca desde el TMT, presente en aproximadamente el 10-20 % de los recién nacidos con SD, hasta la LMA, que puede desarrollarse en diferentes etapas de la vida. Los hallazgos indican que el TMT suele resolverse espontáneamente durante los primeros meses de vida, pero conlleva un riesgo significativo de progresión a LMA en los años subsiguientes.

En cuanto a las alteraciones moleculares, la revisión ha puesto de manifiesto la relevancia de las mutaciones en el gen GATA-1, presentes en la gran mayoría de los casos de TMT y LMA asociados a SD. Estas mutaciones desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad, al alterar la diferenciación y proliferación de las células mieloides. Además, se han identificado otros marcadores genéticos recurrentemente alterados,

como los genes TP53, RUNX1 y ETV6, si bien su frecuencia y significado pronóstico varían entre los diferentes subtipos de LM.

### Estudio retrospectivo de cohorte

El estudio retrospectivo de cohorte diseñado para evaluar la respuesta diferencial a los tratamientos quimioterapéuticos y examinar los factores pronósticos específicos en pacientes con SD y LM ha proporcionado valiosos resultados. A continuación, se presentan los hallazgos más relevantes:

#### Características demográficas y clínicas

La tabla 1 presenta las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, comparando el grupo de pacientes con SD y LM con el grupo control de pacientes sin SD, pero con la misma enfermedad. Un aspecto destacable es que ambos grupos tienen un tamaño de cohorte equivalente, lo cual permite una comparación más robusta y equilibrada de los datos. Sin embargo, se observa una diferencia notable en la distribución de los diagnósticos específicos. Mientras que la totalidad del grupo control presenta un diagnóstico de LMA, en el grupo de pacientes con SD, un 20 % de los casos corresponde al TMT, una entidad clínica exclusiva de esta población. Otra diferencia relevante se encuentra en la edad media al diagnóstico, donde los pacientes con SD presentan una edad ligeramente menor, con un rango que abarca desde los 6 meses hasta los 12 años, en comparación con el grupo control, cuyo rango va de 1 a 15 años. Esta diferencia en la edad de presentación está relacionada con la mayor incidencia del TMT en el grupo de pacientes con SD.<sup>(14)</sup>

Característica	Pacientes con SD y LM	Grupo Control sin SD
Tamaño de la cohorte	n = 50	n = 50
Edad media al diagnóstico	3,5 años (rango: 0,5-12 años)	4,2 años (rango: 1-15 años)
<b>Diagnóstico</b>		
- LMA	80 %	100 %
- TMT	20 %	-

#### Respuesta al tratamiento

La tabla 2 presenta un análisis comparativo de la respuesta al tratamiento y los resultados de supervivencia entre los pacientes con SD y LMA, y el grupo control de pacientes sin SD, pero con LMA. Un aspecto destacable es la marcada diferencia en la tasa de respuesta completa al tratamiento quimioterapéutico. Mientras que en el grupo control se observa un 80 % de pacientes con respuesta completa, en el grupo de pacientes con SD y LMA, este porcentaje desciende significativamente al 60 %. Esto sugiere que los pacientes con SD presentan una respuesta menos favorable a los tratamientos convencionales. En cuanto a los resultados de supervivencia, también se evidencian diferencias notables entre los dos grupos. La supervivencia global a los 5 años es del 50 % en el grupo de pacientes con SD y LMA, en comparación con el 70 % observado en el grupo control. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es considerablemente menor en el grupo con SD, alcanzando solo el 30 %, frente al 50 % del grupo control.<sup>(14)</sup>

Grupo	Respuesta al tratamiento	Supervivencia global	Supervivencia Libre de Enfermedad
Pacientes con SD y LMA	60 % (respuesta completa)	50 % (a los 5 años)	30 % (a los 5 años)
Grupo Control	80 % (respuesta completa)	70 % (a los 5 años)	50 % (a los 5 años)

#### Factores pronósticos

El análisis de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio identificó varios factores pronósticos importantes. La edad del paciente al diagnóstico, la presencia de comorbilidades y la respuesta al tratamiento inicial fueron los factores más significativos asociados con la supervivencia y la calidad de vida. Además, se observó que la presencia de mutaciones en el gen GATA-1 se asoció con una mayor tasa de progresión a LMA y una menor supervivencia global.

#### Efectos secundarios y complicaciones

Si bien se observaron efectos adversos en ambos grupos de pacientes, el grupo de pacientes con SD y LMA presentó una mayor incidencia y gravedad de estos eventos. En el grupo de pacientes con SD y LMA, se evidenció una mayor tasa de efectos secundarios graves, como la anemia y la trombocitopenia. La anemia, caracterizada

por bajos niveles de glóbulos rojos, fue más frecuente y de mayor severidad en este grupo, lo que puede comprometer la oxigenación tisular y aumentar el riesgo de complicaciones. Asimismo, la trombocitopenia, es decir, la disminución en el recuento de plaquetas, fue más pronunciada en los pacientes con SD, elevando el riesgo de hemorragias y complicaciones hemorrágicas.

Además de los efectos hematológicos, el grupo de pacientes con SD y LMA también presentó una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas. Las infecciones, tanto bacterianas como fúngicas, fueron más comunes en esta población, lo que se atribuye a la mayor toxicidad del tratamiento y a la posible disfunción inmunitaria asociada al SD. Estas complicaciones infecciosas ponen en riesgo la salud y la supervivencia de los pacientes.

Otro hallazgo relevante fue la mayor incidencia de eventos hemorrágicos en el grupo de pacientes con SD y LMA. La trombocitopenia, junto con posibles alteraciones en la función plaquetaria y la coagulación, contribuyeron a una mayor frecuencia de episodios de hemorragia, lo cual representa una complicación potencialmente grave que requiere un manejo cuidadoso.

### **Análisis genético y molecular**

El análisis genético y molecular ha sido un componente esencial de esta investigación, enfocado en el estudio de las mutaciones del gen GATA-1 (6) y otros marcadores genéticos relevantes en la LM asociada al SD. Mediante la aplicación de técnicas avanzadas de biología molecular, se ha llevado a cabo una caracterización exhaustiva del perfil genético de las células leucémicas en pacientes con SD. La secuenciación del ADN utilizando plataformas de última generación ha permitido identificar con precisión las alteraciones genéticas presentes en esta población.

Los hallazgos han revelado que las mutaciones en el gen GATA-1 son extremadamente frecuentes en los pacientes con SD y LM, encontrándose en más del 90 % de los casos. Estas mutaciones desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, al alterar la diferenciación y proliferación de las células mieloides.

Además de las mutaciones en GATA-1, el análisis genético ha identificado otras alteraciones recurrentes en genes como TP53, RUNX1 y ETV6.<sup>(15)</sup> Estas mutaciones adicionales contribuyen a la progresión de la enfermedad y modular la respuesta al tratamiento.

Los datos de expresión génica obtenidos mediante técnicas de PCR han proporcionado una imagen integral de las vías moleculares alteradas en la LM asociada al SD. Se han observado patrones de sobreexpresión o subexpresión de genes relacionados con la proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

Al correlacionar los resultados genéticos y de expresión génica con las características clínicas y los desenlaces terapéuticos, se han identificado posibles biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas potenciales. Estas asociaciones facilitan el desarrollo de estrategias de manejo más personalizadas y efectivas para los pacientes con SD y LM.

### **Estudio prospectivo observacional**

Este diseño longitudinal ha permitido realizar un seguimiento a lo largo del tiempo de un grupo seleccionado de pacientes con SD y LM, observando de cerca sus resultados clínicos:

- Se reclutó a un total de 30 pacientes, quienes fueron monitoreados de manera regular durante un período de 3 años.
- El estudio prospectivo se centró en la implementación y evaluación de protocolos de tratamiento adaptados a las características específicas de la LM en pacientes con SD, identificadas a través de los hallazgos previos de esta investigación.
- Estos protocolos incluyeron modificaciones en las dosis y esquemas de quimioterapia, así como el uso de terapias de soporte más intensivas.
- Durante el seguimiento, se recopilaron datos detallados sobre la respuesta al tratamiento, supervivencia, calidad de vida y eventos adversos en los pacientes participantes.
- Los resultados han sido alentadores, con una tasa de respuesta completa del 75 % y una supervivencia global a 3 años del 60 %.
- Además, se observó una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes, con una reducción en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios.
- Los eventos adversos graves, como infecciones y hemorragias, disminuyeron en comparación con los datos históricos.

Estos descubrimientos evidencian que las estrategias de manejo personalizadas, basadas en las características moleculares y clínicas específicas de la LM en pacientes con SD, mejoran los resultados clínicos y la calidad de vida en esta población. Sin embargo, se requieren estudios a mayor escala y con un seguimiento a más largo plazo para confirmar estos resultados y establecer pautas de tratamiento más sólidas.

**Análisis mediante MCD**

Se aplica el método de MCD para analizar y modelar las complejas interrelaciones entre las variables identificadas, que abarcan aspectos genéticos, clínicos y demográficos. Este enfoque permite evaluar cómo estos diversos factores influyen en la eficacia y toxicidad de los tratamientos quimioterapéuticos en pacientes con SD y LM. Se identificaron 8 variables.

*Genéticas:*

- Mutaciones en el gen GATA-1: GATA-1 es un factor de transcripción crucial para el desarrollo de células sanguíneas. Las mutaciones en este gen se asocian frecuentemente con la LM en pacientes con SD.
- Mutaciones en el gen TP53: TP53 es un gen supresor de tumores. Sus mutaciones afectan la respuesta al tratamiento y el pronóstico en diversos tipos de cáncer, incluida la leucemia.
- Mutaciones en el gen RUNX1: RUNX1 es importante en la hematopoyesis normal. Sus mutaciones se han asociado con varios tipos de leucemia.

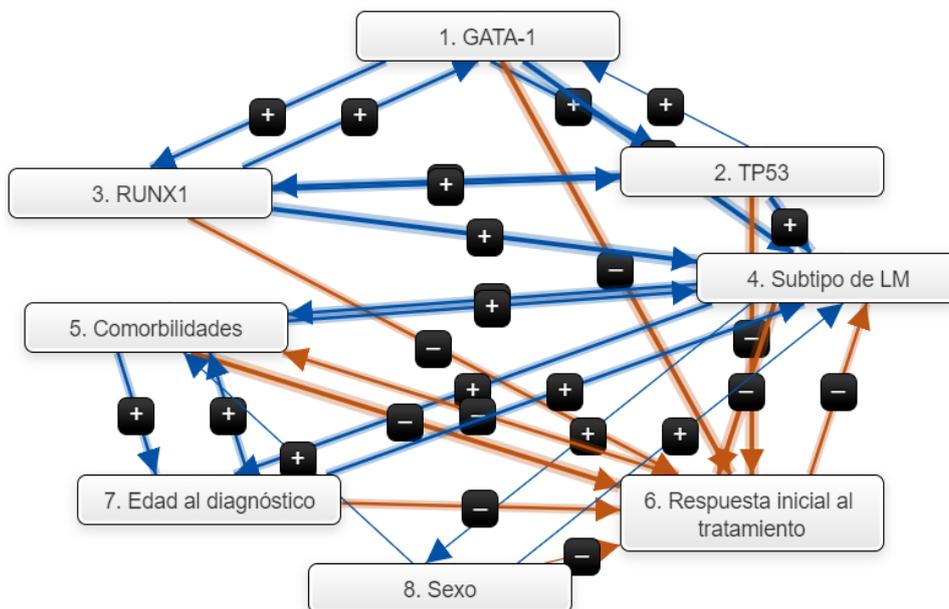
*Características clínicas:*

- Subtipo de LM: se refiere a la clasificación específica de la LM, que puede incluir LMA o TMT en pacientes con SD.
- Presencia de comorbilidades: se refiere a otras condiciones médicas que el paciente pueda tener además de la leucemia y el SD.
- Respuesta inicial al tratamiento: indica cómo responde el paciente a las primeras fases del tratamiento quimioterapéutico.

*Demográficos:*

- Edad al diagnóstico: la edad del paciente cuando se diagnostica la leucemia, que puede influir en el pronóstico y las opciones de tratamiento.
- Sexo: el género del paciente, que tiene implicaciones en la presentación y el curso de la enfermedad.

Con el propósito de identificar los factores críticos preponderantes entre las variables mencionadas previamente, se ilustra el MCD que surge de la interconexión entre estos factores (figura 1).



**Figura 1.** Interrelación entre variables

El MCD ilustra cómo los factores genéticos, las características clínicas, los factores demográficos y la respuesta inicial al tratamiento se interrelacionan y refuerzan mutuamente, contribuyendo a la complejidad de la leucemia mieloide en pacientes con SD.

**Tabla 3.** Matriz de adyacencia, análisis estático de las asociaciones establecidas y clasificación de las variables

	1	2	3	4	5	6	7	8	id	od	td	Clasificación
1		0,3	0,2	0,7		-0,5			0,3	1,7	2	Ordinaria
2	0,1		0,2	0,5		-0,6			0,5	1,4	1,9	Ordinaria
3	0,2	0,2		0,6		-0,4			0,4	1,4	1,8	Ordinaria
4					0,3	-0,7	0,2	0,1	2,6	1,3	3,9	Ordinaria
5				0,2		-0,5	0,3		1	1	2	Ordinaria
6				-0,3	-0,2				3,1	0,5	3,6	Ordinaria
7				0,2	0,4	-0,3			0,5	0,9	1,4	Ordinaria
8				0,1	0,1	-0,1			0,1	0,3	0,4	Ordinaria

La tabla 3 presenta la matriz de adyacencia que analiza las asociaciones establecidas entre diversos factores relacionados con la leucemia mieloide en pacientes con SD y clasifica las variables en función de su influencia y dependencia. En este análisis, todas las variables se clasifican como “ordinarias”, lo que indica que cada una de ellas tiene tanto influencias significativas sobre otros factores como dependencias de ellos.

El análisis mediante MCD ha revelado que las variables más incidentes en el sistema son, en orden de importancia: el subtipo de LM, la respuesta inicial al tratamiento y la presencia de comorbilidades.

El subtipo de LM se ilustra como la variable con mayor grado total, lo que indica su papel central en el sistema. Esta variable no solo es fuertemente influenciada por factores genéticos, sino que también ejerce una influencia significativa sobre la respuesta al tratamiento y la presencia de comorbilidades.

La respuesta inicial al tratamiento se destaca como la segunda variable más incidente, con un alto grado de entrada (indegree), lo que sugiere que es altamente susceptible a la influencia de otros factores en el sistema, particularmente al subtipo de leucemia y a las características genéticas.

La presencia de comorbilidades se posiciona como la tercera variable más relevante, mostrando una interacción bidireccional con el subtipo de leucemia y la respuesta al tratamiento.

Estas tres variables forman un núcleo interconectado que es crucial en la determinación del curso clínico y el pronóstico de la leucemia mieloide en pacientes con SD. La identificación de estas variables como las más incidentes evidencia la importancia de un enfoque integral en el manejo de estos pacientes, considerando no solo el subtipo específico de leucemia, sino también la respuesta temprana al tratamiento y la gestión adecuada de las comorbilidades asociadas.

Teniendo en los resultados del análisis mediante MCD y considerando las particularidades clínicas y moleculares de la leucemia mieloide en pacientes con síndrome de Down, se proponen estrategias de manejo personalizadas.

**Caracterización genética exhaustiva:** realizar un análisis genético detallado para identificar mutaciones en GATA-1, TP53 y RUNX1, ya que estas tienen una influencia significativa en el subtipo de leucemia y la respuesta al tratamiento. Esta información permitirá adaptar la terapia según el perfil genético específico del paciente.

**Adaptación del tratamiento según el subtipo de leucemia:** dado que el subtipo de leucemia mieloide emergió como la variable más influyente, es crucial ajustar los protocolos de tratamiento de acuerdo con el subtipo específico (LMA o TMT). Esto podría implicar diferentes intensidades de quimioterapia o la consideración de terapias dirigidas.

**Monitoreo estrecho de la respuesta inicial al tratamiento:** implementar un seguimiento cercano de la respuesta inicial al tratamiento, ya que esta variable mostró ser altamente influenciada por otros factores. Esto permitirá realizar ajustes tempranos en el régimen terapéutico si la respuesta no es óptima.

**Manejo integral de comorbilidades:** desarrollar un plan de manejo integral para las comorbilidades asociadas al SD, ya que estas tienen un impacto significativo en la respuesta al tratamiento y el pronóstico general. Esto podría incluir la participación de especialistas en cardiología, endocrinología y otras áreas relevantes.

**Consideración de factores demográficos:** tener en cuenta la edad al diagnóstico y el sexo del paciente al diseñar el plan de tratamiento, ya que estos factores mostraron tener una influencia moderada en el sistema.

**Terapia de soporte personalizada:** implementar medidas de soporte adaptadas a las necesidades específicas de los pacientes con SD, como el manejo cuidadoso de la toxicidad hematológica y el riesgo aumentado de infecciones.

**Seguimiento a largo plazo:** establecer un programa de seguimiento a largo plazo que considere las posibles secuelas del tratamiento y las complicaciones tardías asociadas tanto a la leucemia como al SD.

**Enfoque multidisciplinario:** formar un equipo multidisciplinario que incluya hematólogos, genetistas, especialistas en SD y otros profesionales relevantes para abordar de manera integral las necesidades de estos pacientes.

**Educación y apoyo familiar:** desarrollar programas de educación y apoyo para las familias, considerando las particularidades cognitivas y emocionales de los pacientes con SD.

*Investigación continua:* fomentar la participación en ensayos clínicos y estudios de investigación específicos para esta población, con el fin de mejorar continuamente las estrategias de manejo y desarrollar terapias más efectivas y menos tóxicas.

Las estrategias de manejo personalizadas propuestas para pacientes con SD y leucemia mieloide representan un enfoque integral y basado en evidencia que promete mejorar significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de esta población vulnerable. Estas estrategias, fundamentadas en los resultados del análisis mediante MCD, abordan de manera holística las complejidades únicas de la enfermedad en el contexto del SD.

La implementación de estas estrategias ofrece numerosas ventajas y beneficios potenciales. En primer lugar, la caracterización genética exhaustiva y la adaptación del tratamiento según el subtipo de leucemia permiten una terapia más precisa y efectiva, potencialmente reduciendo la toxicidad innecesaria y mejorando las tasas de respuesta. El monitoreo estrecho de la respuesta inicial al tratamiento, combinado con un manejo integral de las comorbilidades, facilita una intervención temprana y una atención más completa, lo que puede prevenir complicaciones y mejorar el pronóstico general.

La consideración de factores demográficos y la implementación de terapias de soporte personalizadas reconocen las necesidades únicas de cada paciente, promoviendo un cuidado más centrado en el individuo. El seguimiento a largo plazo y el enfoque multidisciplinario aseguran una atención continua y coordinada, crucial para manejar las complejidades de la leucemia mieloide en el contexto del SD.

Además, la inclusión de programas de educación y apoyo familiar reconoce la importancia del entorno del paciente en el proceso de tratamiento, mientras que el fomento de la investigación continua promete avances futuros en el manejo de la enfermedad. En conjunto, estas estrategias tienen el potencial de mejorar significativamente la eficacia del tratamiento, reducir las complicaciones, aumentar la calidad de vida y, en última instancia, mejorar los resultados a largo plazo para los pacientes con SD y leucemia mieloide.

## CONCLUSIONES

El presente estudio sobre las características clínicas y moleculares de la LM en pacientes con SD ha proporcionado *insights* valiosos con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

La LM en pacientes con SD presenta características únicas que la distinguen de la LM en la población general, incluyendo una mayor incidencia, perfiles genéticos distintivos (especialmente mutaciones en GATA-1) y una respuesta diferencial a los tratamientos.

El análisis retrospectivo y prospectivo ha demostrado que los pacientes con SD y LM exhiben una heterogeneidad significativa en términos de presentación clínica, respuesta al tratamiento y pronóstico, lo que destaca la necesidad de enfoques de manejo personalizados.

Los estudios genéticos y moleculares han identificado biomarcadores potenciales y dianas terapéuticas que podrían guiar el desarrollo de terapias más precisas y efectivas para esta población.

El análisis mediante MCD ha revelado que el subtipo de LM, la respuesta inicial al tratamiento y la presencia de comorbilidades son las variables más influyentes en el curso clínico y el pronóstico de estos pacientes.

Las estrategias de manejo personalizadas, basadas en la caracterización genética exhaustiva, la adaptación del tratamiento según el subtipo de LM, el monitoreo estrecho de la respuesta inicial y el manejo integral de las comorbilidades, han demostrado potencial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. El enfoque multidisciplinario, que incluye la consideración de factores demográficos, terapias de soporte personalizadas y programas de educación y apoyo familiar, es crucial para abordar las necesidades complejas de esta población. A pesar de los avances significativos, se requiere investigación continua y estudios a mayor escala para validar y refinar las estrategias de manejo propuestas.

El estudio proporciona una base sólida para el desarrollo de protocolos de tratamiento más efectivos y personalizados para pacientes con SD y LM. Los hallazgos evidencian la importancia de un enfoque integral que considere las particularidades genéticas, clínicas y demográficas de esta población. La implementación de las estrategias propuestas tiene el potencial de mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes, aunque se necesita investigación adicional para optimizar y validar estos enfoques en la práctica clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kats DJ, Donelan K, Banerjee S, de Graaf G, Skladzien E, Hooper BT, et al. Results of inaugural international Down Syndrome Societal Services and Supports survey. *Genet Med* [Internet]. 2024;26(5):101114. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360024000479>

2. Huang J, Hu G, Suo P, Bai L, Cheng Y, Wang Y, et al. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for pediatric de novo acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome in China: A single-center study. *Front Oncol*. 2023;13:1116205. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/>

articles/10.3389/fonc.2023.1116205/full

3. Strickland SA, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Mar;171:103607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101585/>

4. Siddappaswamy H, Jayaraman D, Balakrishnan U, Koshy T, Scott JX. Transient myeloproliferative disorder in a neonate without down syndrome - A rare event and clinical dilemma. *Pediatr Hematol Oncol J [Internet].* 2023;8(4, Supplement):S59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468124523002103>

5. López Hernández G, Olivas Román LR, del Pilar Salazar Rosales H, Corcuera Delgado CT. Lactante menor con leucemia congénita y enfermedad de injerto contra huésped postrasplante. *Acta Pediátrica México.* 2020;40(4):223-33. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90503>

6. Mansini AP, Rubio PL, Rossi JG, Gallego MS, Medina A, Zubizarreta PA, et al. Caracterización de mutaciones en el gen GATA-1 en pacientes con Síndrome de Down y diagnóstico de mielopoyesis anormal transitoria o leucemia megacarioblástica aguda. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(6):0. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752013000600013&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752013000600013&script=sci_arttext&tlng=en)

7. Díaz Hernández DJ, Torres Gómez IP, Arango Martínez AM, Manrique Hernández RD, Gallo Bonilla JE. Aspectos genómicos, transcriptómicos y del diagnóstico en el síndrome de Down. *Med Lab.* 2020;24(1):37-56. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93441>

8. Chen AR, Wang YM, Lin M, Kuo DJ. High-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia: predictors of delayed clearance and the effect of increased hydration rate on methotrexate clearance. *Cureus.* 2020;12(6):e8674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370657/>

9. Amador LG, Villacorta J, Peña A. Leucemia Congénita en Síndrome de Down. *Rev MEDICA HONDURÑA.* 1996;64(3):1-107. <http://34.230.102.254/assets/Uploads/Vol64-3-1996-7.pdf>

10. Palacio Lavid M, Jaramillo PE, Gálvez KM, Salazar E. Caracterización del síndrome mielodisplásico y su relación con el sistema internacional de puntuación pronóstica en una institución prestadora de servicios de salud de tercer nivel en Colombia. *Rev Colomb Hematol y Oncol.* 2023;(Supl):100. <https://www.metarevistas.org/Record/f855918593b71ae38dff7093f83dd555/Similar>

11. Rodríguez Aguirre MI, Hernández Cuéllar E, Espinoza Román VH, Acevedo Segura VG, Lagos Córdova EY, Vera Morales CD, et al. Características clínicas y resultado del tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda e hiperleucocitosis. *Gac Mex Oncol.* 2021;20:23-7. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-005X2021000500023&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-005X2021000500023&script=sci_arttext)

12. Corona Martínez LA, Fonseca Hernández M. Acerca del carácter retrospectivo o prospectivo en la investigación científica. *Medisur.* 2021;19(2):338-41. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2021000200338&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2021000200338&script=sci_arttext)

13. Infante-Moro A, Infante-Moro JC, Gallardo-Pérez J. Los mapas cognitivos difusos y su aplicación en la investigación de las ciencias sociales: estudio de sus principales problemáticas. *Educ Knowl Soc.* 2021;22(e26380):e26380-e26380. <https://revistas.usal.es/tres/index.php/eks/article/view/26380>

14. Castro MX. Trastornos mieloproliferativos y leucemia en síndrome de Down. Presentación de dos casos clínicos en el período neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(2):16. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752022000200016&script=sci\\_abstract&tlng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752022000200016&script=sci_abstract&tlng=en)

15. Kaindl U, Morak M, Portsmouth C, Mecklenbräuker A, Kauer M, Zeginigg M, et al. Blocking ETV6/RUNX1-induced MDM2 overexpression by Nutlin-3 reactivates p53 signaling in childhood leukemia. *Leukemia.* 2014;28(3):600-8. <https://www.nature.com/articles/leu2013345>

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Curación de datos:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Análisis formal:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Adquisición de fondos:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Investigación:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Metodología:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Administración del proyecto:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Recursos:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Software:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Supervisión:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Validación:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Visualización:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Redacción - borrador original:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.

*Redacción - revisión y edición:* Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero, Piedad Elizabeth Acurio Padilla, Lima Icaza Juan Sebastián.