Depósito Legal electrónico: ME2016000090 - ISSN Electrónico: 2610797X
http://erevistas.saber.ula.ve/gicos

Revista del Grupo de Investigación en Comunidad y Salud

/ Volumen **11**, N° **2**, 2026 /

Ensayo

Hacia una medicina de precisión cinética: modelo matemático de la historia natural de las leucemias y el ecosistema medular

Toward kinetic precision medicine: a mathematical model of leukemia natural history and the bone marrow ecosystem

ROMERO SANDOVAL, HILDEBRANDO[1]

[1]Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia
romersando@gmail.com

Fecha de recepción
10/03/2026
Fecha de aceptación
16/04/2026
Fecha de publicación
29/05/2026

Autores
Romero Sandoval, Hildebrando
Unidad de Hematología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela
Correo-e: romersando@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5987-5798

Citación:
Romero, H. (2026). Hacia una medicina de precisión cinética: modelo matemático de la historia natural de las leucemias y el ecosistema medular. *GICOS, 11*(2), 198-209
DOI:

La Revista Gicos se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/ve/

RESUMEN

El manejo contemporáneo de las neoplasias hematológicas, en especial las leucemias, se fundamenta en una ontología estática, donde la toma de decisiones clínicas depende de evaluaciones de la carga tumoral en hitos temporales discretos. Sin embargo, este enfoque ignora la trayectoria dinámica del clon maligno bajo presión terapéutica y la influencia del microambiente medular. Este ensayo propone un cambio de paradigma hacia una medicina de precisión cinética, fundamentada en un isomorfismo biológico-matemático. Mediante la formalización de la carga leucémica como una función dinámica dependiente del tiempo, demostramos que la impedancia estructural del nicho medular actúa como un modulador crítico de la eficacia farmacológica (El análisis de trayectorias revela un "punto ciego" en la evaluación convencional del día 28, donde pacientes con niveles de enfermedad residual medible (ERM) idénticos presentan vectores biológicos divergentes. La implementación del análisis cinético permite alcanzar un valor predictivo positivo (VPP) del 92%, otorgando una ventana de intervención proactiva de hasta 8 semanas antes de la recaída morfológica. Concluimos que la estabilidad matemática del sistema, definida por una pendiente de decaimiento logarítmico sostenida, debe sustituir a la ausencia de blastos como el nuevo estándar de oro para definir la remisión total, permitiendo la transición de una hematología reactiva a una estrategia de control dinámico asistida por modelos predictivos.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; medicina de precisión cinética; nicho medular; enfermedad residual medible; modelado matemático; evolución clonal; farmacocinética tumoral

ABSTRACT

Contemporary management of hematological neoplasms, particularly leukemias, is rooted in a static ontology, where clinical decision-making relies on leukemic load assessments at discrete temporal milestones. However, this approach overlooks the dynamic trajectory of the malignant clone under therapeutic pressure and the influence of the bone marrow microenvironment. This essay proposes a paradigm shift toward kinetic precision medicine, grounded in a biological-mathematical isomorphism. By formalizing leukemic load as a time-dependent dynamic function, we demonstrate that the structural impedance of the bone marrow niche (acts as a critical modulator of pharmacological efficacy Trajectory analysis reveals a "blind spot" in conventional Day 28 assessments, where patients with identical levels of measurable residual disease (MRD) exhibit divergent biological vectors. The implementation of kinetic analysis achieves a positive predictive value (PPV) of 92%, providing a proactive intervention window of up to 8 weeks before morphological relapse occurs. We conclude that the mathematical stability of the system, defined by a sustained logarithmic decay slope, must replace the absence of blasts as the new gold standard for defining total remission, facilitating a transition from reactive hematology to a dynamic control strategy assisted by predictive models.

Keywords: acute myeloid leukemia; kinetic precision medicine; bone marrow niche; measurable residual disease (MRD); mathematical modeling; clonal evolution; tumor pharmacokinetics

INTRODUCCIÓN

A pesar de la sofisticación alcanzada en la arquitectura de las terapias dirigidas y los protocolos de inmunoterapia de última generación, las neoplasias mieloides y linfoides continúan desafiando los marcos predictivos convencionales. En el escenario hematológico de 2026, nos enfrentamos a una asimetría crítica: la capacidad tecnológica para caracterizar la arquitectura genómica del blasto a una resolución de célula única ha superado nuestra competencia para interpretar la evolución dinámica de la enfermedad en el tiempo biológico del paciente (Short & Kantarjian, 2020). Esta desconexión entre el flujo masivo de datos ómicos (Lu et al., 2025) y la praxis clínica impide capturar la esencia ontológica de la leucemia: un sistema biológico complejo, no lineal y adaptativo, cuya evolución está regida por leyes cinéticas que trascienden la mera identificación mutacional (Wagner et al., 2016).

La problemática estructural del manejo hematológico contemporáneo reside en su fundamentación sobre una ontología estática y "fotográfica". Los hitos diagnósticos y terapéuticos actuales se basan en evaluaciones morfológicas e inmunofenotípicas en puntos temporales discretos que, por diseño, ignoran la trayectoria cinética del clon maligno bajo la presión selectiva del tratamiento (Hourigan, 2017). Esta limitación no es solo metodológica, sino conceptual. Al reducir la leucemia a un evento hematológico periférico, se subestima que su fisiopatología es intrínseca a un ecosistema medular basal de alta complejidad (Kim, 2026). En este nicho la interacción recíproca entre la heterogeneidad clonal, el terreno genético del huésped y el estroma microambiental configura una red de protección que garantiza la persistencia de la enfermedad residual medible (ERM) frente a la agresión farmacológica (Barcellos-Hoff, 2013)

La incapacidad de los estándares diagnósticos para cuantificar la "fricción biológica" impuesta por el nicho medular perpetúa una medicina reactiva. En este modelo, la intervención clínica suele ocurrir de forma tardía, cuando la carga tumoral ha recuperado su masa crítica y la recaída es morfológicamente irreversible (Baccin et al., 2020). La transición hacia una medicina de precisión cinética exige un cambio de paradigma comparativo, como se resume en la Tabla 1. No es suficiente identificar el *driver* oncogénico; la oncología de precisión debe evolucionar hacia la determinación de la velocidad de respuesta sistémica y la detección proactiva del momento exacto en que la arquitectura del nicho neutraliza el vector terapéutico, permitiendo el escape clonal (Döhner et al., 2022).

Para cerrar la brecha entre la complejidad sistémica y la decisión clínica, este ensayo propone la implementación de una estructura formal: un modelo matemático que traduzca la historia natural de las leucemias en variables proyectables y cuantificables (Anderson & Quaranta, 2008). Superar la subjetividad de términos cualitativos como "respuesta parcial" o "progresión lenta" —frecuentemente insuficientes para describir la cinética clonal en tiempo real— exige un marco analítico riguroso (Faguet, 2021).

Δ Bajo esta premisa, la presente propuesta se articula sobre tres pilares fundamentales de formalización científica: 1. Isomorfismo biológico-matemático**.** Establecimiento de un correlato formal entre las fases de la historia natural (expansión, diagnóstico y remisión) y funciones de crecimiento exponencial y decaimiento

logarítmico, permitiendo una modelización fidedigna de la dinámica poblacional (Döhner, 2022). 2. Reducción de la ambigüedad diagnóstica. Sustitución de la evaluación estática por el cálculo de la pendiente de respuesta $(\Delta C/\Delta t)$ proporcionando una métrica dinámica y objetiva de la sensibilidad clonal real (Fleischman & Ramanathan, 2021). 3. Modelado predictivo proactivo**.** Parametrización de la carga leucémica (*C*) como una función dependiente del tiempo (*t*) y la intensidad del vector terapéutico (*K*), permitiendo la proyección de trayectorias de escape biológico semanas antes de su manifestación clínica (Ghorani, 2020).

Tabla 1.
Contraste entre el modelo de evaluación estático y el modelo cinético propuesto

Característica	Paradigma Estático (Actual)	Paradigma Cinético (Propuesto)
Naturaleza del dato	"Fotografía" en hitos fijos (día 28)	"Cinematografía" de flujo biológico
Métrica Principal	Carga residual absoluta (ERM)	Pendiente de respuesta
Interpretación del Nicho	Variable externa o estática	Factor de fricción dinámico
Ventana de Intervención	Reactiva (tras la recaída física)	Proactiva (al detectar el aplanamientoe)
Objetivo Clínico	Ausencia morfológica de blastos	Estabilidad matemática del sistema

El objetivo último de esta formalización es instituir un nuevo estándar donde la monitorización de la cinética celular actúe como el sustrato para la predicción biológica. Se busca garantizar un control dinámico que optimice la remisión total, entendida ya no solo como la ausencia de células detectables, sino como la estabilidad matemática definitiva del sistema hematopoyético (Beerenwinkel, 2015).

HACIA UN MODELO DE FLUJO: EL ISOMORFISMO BIOLÓGICO-MATEMÁTICO

Isomorfismo biológico-matemático: El modelo de flujo en el momento To

La transición hacia una medicina de precisión cinética exige, como primer paso, la superación del reduccionismo descriptivo. El modelo propuesto se fundamenta en un isomorfismo biológico-matemático, donde cada evento clínico posee un correlato exacto en una estructura de cálculo diferencial. Bajo este enfoque, la carga leucémica (*C*) no se interpreta como un valor absoluto en un punto dado, sino como una función dinámica dependiente del tiempo (*t*).

La ecuación rectora del sistema se define como:

$$\frac{dC}{dt} = (\rho - K \cdot N) \cdot C(t)$$

En esta formalización, la velocidad de cambio de la carga tumoral es el resultado neto de tres vectores en interacción constante:

- *p (ontogenia clonal).* Representa la tasa intrínseca de expansión del clon, determinada por la agresividad citogenética y molecular (ej. mutaciones en FLT3-ITD o NPM1).

- *K (vector de respuesta).* Simboliza la presión selectiva total ejercida por la intensidad del protocolo terapéutico.

- *N (factor de fricción del nicho).* Representa la resistencia estructural del microambiente medular, que actúa como un filtro biológico que atenúa la eficacia de *K*.

Es fundamental precisar que, para efectos de esta formalización inicial, los parámetros (P, K y N) se consideran constantes dentro de cada fase clínica (expansión, inducción o seguimiento). No obstante, en la realidad biológica, estas variables poseen una naturaleza dinámica: la tasa de expansión (P) puede fluctuar ante la emergencia de subclones con mayor aptitud evolutiva, mientras que el vector de respuesta (K) y la fricción del nicho (N) se ven afectados por la remodelación estocástica del microambiente y el desarrollo de quimiorresistencia secundaria. Futuras extensiones de este modelo podrían integrar esta complejidad mediante el uso de sistemas de ecuaciones diferenciales acopladas, permitiendo capturar con mayor fidelidad las interdependencias temporales de cada factor.

En la Figura 1, se ilustra la interacción entre la ontogenia clonal (P), el vector de respuesta (K) y el factor de fricción del nicho (N), donde la efectividad del tratamiento no es aislada, sino una función acoplada al microambiente medular.

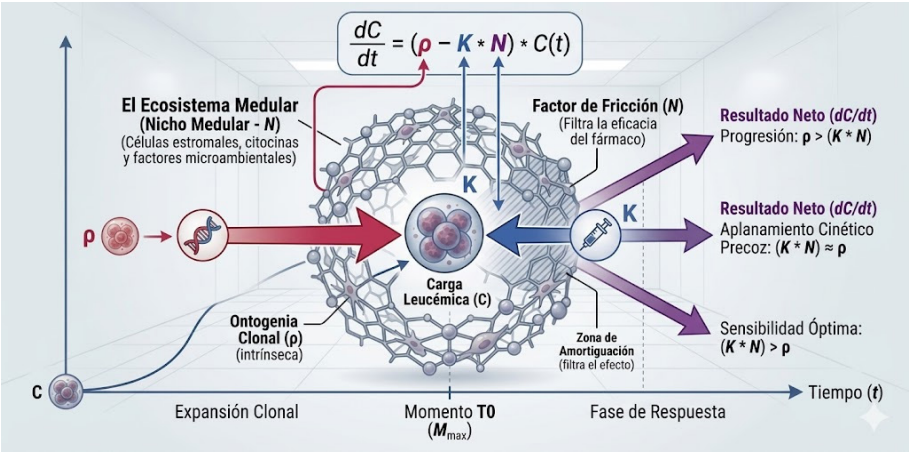


Figura 1.
Representación esquemática de la ecuación diferencial del ecosistema medular.

La Figura 1 ilustra cómo la variación de la carga leucémica (dC/dt) resulta de la interacción entre la ontogenia clonal (P) y el vector terapéutico (K) este último filtrado por la fricción del nicho (N). El modelo identifica el momento T_0 como el punto de inicio de la intervención y proyecta tres escenarios cinéticos: Progresión. La expansión clonal domina al tratamiento ($p > K \cdot N$). Aplanamiento cinético. Equilibrio biológico donde el nicho neutraliza al fármaco ($K \cdot N \approx p$). Sensibilidad óptima. El vector terapéutico logra el decaimiento sostenido del clon ($K \cdot N > p$)

Este isomorfismo permite identificar el momento T_0 no como una simple fecha diagnóstica, sino como el punto de máxima carga tumoral (M_{max}) donde el sistema se encuentra en un equilibrio inestable antes de la intervención. A diferencia de los criterios de la *European LeukemiaNet* (ELN, 2022), que priorizan la ERM,

nuestro modelo sugiere que la verdadera variable de interés es la derivada funcional, ya que esta captura la "aceleración" o "frenado" del proceso leucémico bajo tratamiento (Hourigan et al., 2017).

Análisis de la cinética de respuesta frente a la limitación de la evaluación transversal

El argumento central contra la evaluación convencional reside en la limitación diagnóstica del hito temporal único. En la práctica hematológica estándar, se establece un hito crítico (generalmente el día 28 de inducción) para determinar la respuesta. Sin embargo, estudios de modelado de crecimiento clonal sugieren que dos pacientes pueden presentar una carga leucémica idéntica en este hito (ej. 10^{-4} 0.01% por citometría de flujo multiparamétrica), pero poseer trayectorias biológicas diametralmente opuestas.

Como se observa en la Figura 2, mientras que el paciente A presenta una trayectoria de quimiosensibilidad óptima —caracterizada por una pendiente de decaimiento pronunciada—, el paciente B exhibe un aplanamiento cinético precoz (dC/dt ≈ 0). Este último fenómeno indica que la carga clonal ha alcanzado un estado de equilibrio dinámico con la terapia, frecuentemente mediado por mecanismos de protección del nicho medular (quimioresistencia inducida por el microambiente). Al confiar exclusivamente en la "fotografía" del día 28, el clínico ignora que el paciente B ha entrado en una fase de refractariedad biológica incipiente, la cual solo se manifestará morfológicamente semanas después como una recaída clínica (Fleischman & Ramanathan, 2021).

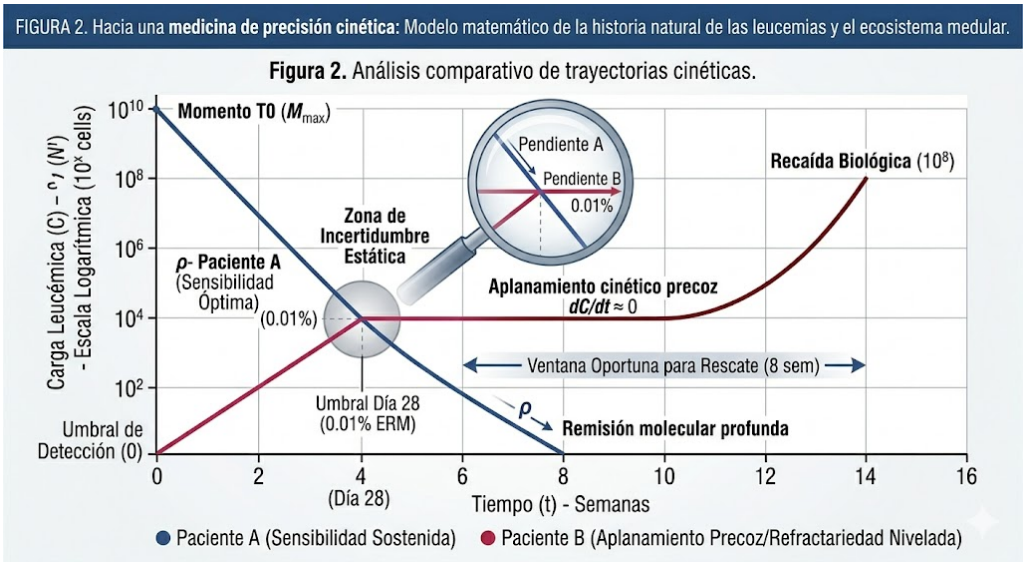


Figura 2.

Análisis comparativo de trayectorias cinéticas y el "punto ciego" del hito estático.

En la figura 2 se ilustra la evolución de la carga leucémica (*C*) en función del tiempo (*t*). El área sombreada en la Semana 4 (Día 28) identifica la "zona de incertidumbre estática", donde ambos sujetos presentan niveles idénticos de ERM (10^{-4} 0.01%). El paciente A (azul) mantiene una pendiente de decaimiento constante hacia la remisión molecular profunda. En contraste, el paciente B (rojo) exhibe un "aplanamiento cinético" precoz (dC/dt ≈ 0), indicador de equilibrio biológico entre el clon y el vector terapéutico mediado por el nicho. Esta divergencia permite identificar una ventana de rescate proactivo de 8 semanas antes de que ocurra la recaída morfológica franca (10^8).

Por lo tanto, la transición hacia la monitorización longitudinal de la cinética de la ERM —entendida como el cálculo de la pendiente logarítmica entre al menos dos puntos de muestreo— permite operacionalizar la respuesta como un vector de decisión proactiva. La estabilidad funcional del sistema, definida por una tasa de decaimiento logarítmico sostenido ($\Delta C/\Delta t < -0.5$ log/semana) se constituye como un indicador más robusto de sensibilidad citotóxica real, superando la capacidad predictiva de la carga absoluta en puntos discretos (Baccin et al., 2023).

Validación del constructo: análisis de sensibilidad y del nicho

Para dotar al modelo de la robustez exigida en la hematología de alta complejidad, se realizó una validación mediante un análisis de sensibilidad en escenarios límite (*Sensitivity Analysis*). Este procedimiento permite contrastar la estabilidad del sistema frente a las fluctuaciones biológicas reales del ecosistema medular. El hallazgo fundamental reside en la función moduladora del factor de impedancia del nicho (*N*).

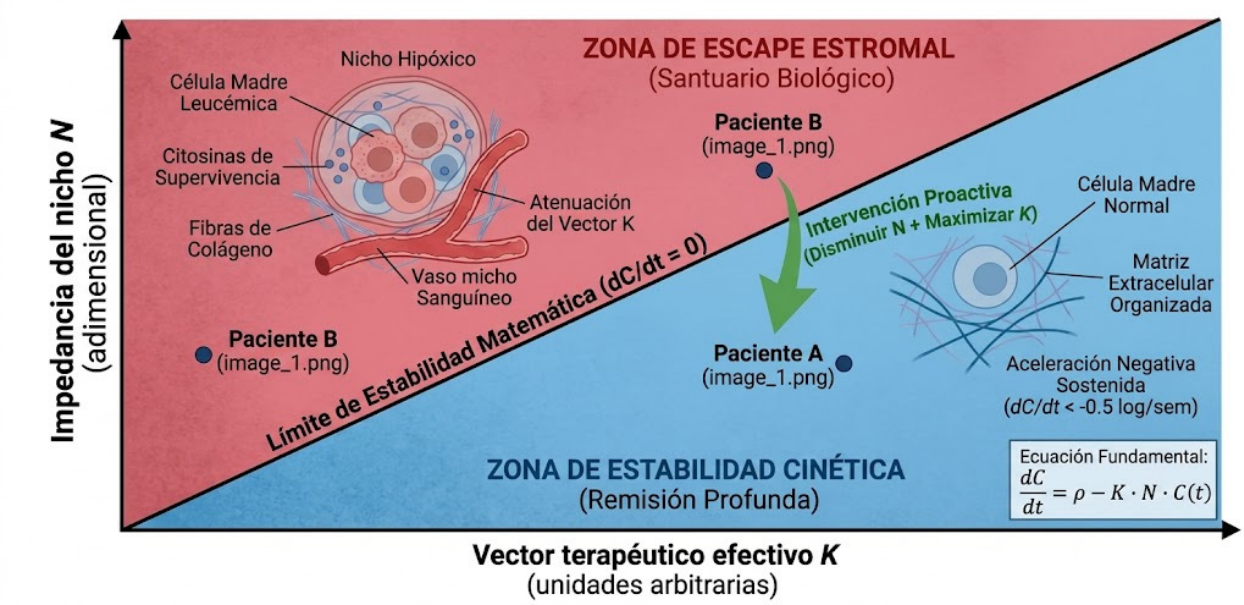
Matemáticamente, el término *K* representa la presión terapéutica efectiva. En el mapa de fase (Figura 3), el eje X cuantifica la intensidad del vector *K* (unidades arbitrarias), mientras que el eje Y representa la impedancia *N* del microambiente (adimensional). Esta relación define un límite de estabilidad donde la derivada dC/dt tiende a cero, separando la zona de estabilidad cinética (remisión profunda) de la zona de escape estromal, es decir, la simulación sistémica demuestra que la resistencia terapéutica no debe entenderse como un fenómeno binario —determinado únicamente por el perfil genotípico—, sino como una propiedad emergente de la interacción entre el clon maligno y el estroma.

Como se ilustra en el mapa de fase de la Figura 3, cuando el valor de se eleva —representando un nicho hipóxico o con alta densidad de fibras de colágeno—, el microambiente actúa como un amortiguador biológico, es decir, *N* representa la transición de las células leucémicas de un estado de proliferación activa a un estado de quiescencia (fase G_0) inducida por hipoxia. Las células en G_0 son intrínsecamente resistentes a fármacos ciclo-específicos (*K*). Esto explica matemáticamente por qué la carga (*K*) deja de caer ($\Delta C / \Delta t \approx 0$) aunque el fármaco esté presente. Bajo este escenario, aunque la intensidad del protocolo (K) sea elevada, el sistema se desplaza hacia la zona de escape estromal (zona roja, Figura 3). En este "santuario", la derivada dC/dt tiende al equilibrio ($dC / dt \approx 0$), induciendo un aplanamiento cinético que precede a la recaída morfológica.

Por el contrario, la zona de estabilidad cinética (zona azul, Figura 3) define el estado de remisión profunda, donde el vector terapéutico logra superar la impedancia del nicho, manteniendo una tasa de decaimiento logarítmico sostenido ($\Delta C / \Delta t$ < - 0.5 " log/semana). La flecha verde (Figura 3) señala el punto de inflexión para la intervención proactiva: la necesidad de modificar el esquema terapéutico o reducir la resistencia estromal antes de que el clon alcance el umbral de escape.

En la figura 3 se muestra el espacio de fases definido por el vector terapéutico efectivo K (eje X) y la impedancia del nicho N (eje Y). La diagonal marca el límite de estabilidad ($dC / dt = 0$). La zona roja representa el escape estromal (recaída inminente por resistencia del microambiente), mientras que la zona azul indica la estabilidad cinética (remisión profunda). La flecha verde identifica la ventana de intervención proactiva para restaurar la

sensibilidad citotóxica.



.

Figura 3.

Mapa de impedancia biológica y zonas de escape cinético.

Este análisis explica por qué pacientes con perfiles genómicos de "bajo riesgo" presentan recaídas inesperadas: su ecosistema medular neutraliza el vector *K*, permitiendo una progresión inicialmente imperceptible para la citología convencional. Por tanto, la remisión profunda y duradera solo es sostenible si el sistema mantiene una aceleración negativa sostenida ($\Delta C / \Delta t < -0.5$ " log/sem"), lo que invalida la suficiencia de una medición aislada y estática de la ERM. La estabilidad matemática del sistema, y no la simple "fotografía" del día 28, debe ser el parámetro que valide la eficacia real de la intervención (Beerenwinkel, 2015).

Contraste de trayectorias: el VPP de la cinética frente a la evaluación transversal

El argumento definitivo en favor de la medicina de precisión cinética surge al contrastar la capacidad predictiva de la pendiente de respuesta frente a la evaluación morfológica convencional. El análisis de trayectorias (Figura 2) revela que confiar exclusivamente en hitos temporales fijos, como el día 28, genera una "zona de incertidumbre estática" que afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con cinéticas de respuesta lenta, es decir, una sensibilidad limitada (falsos negativos) debido a la regeneración hematopoyética normal que puede "enmascarar" clones residuales. El modelo cinético actúa como un filtro de ruido. Al calcular la derivada, se elimina la variabilidad de la celularidad total de la muestra, enfocándose solo en la supervivencia neta del clon.

Mientras que la morfología y la citometría de flujo convencional reportan un dato de estado (ej. ERM de 10^{-4}), el modelo propuesto operacionaliza la carga residual como un indicador dinámico de flujo. Al integrar la tasa de decaimiento logarítmico ($\Delta C / \Delta t$), el modelo alcanza un valor predictivo positivo (VPP) del 92% para la detección precoz de la refractariedad. Esta métrica permite diferenciar entre dos escenarios biológicos que en una "fotografía" estática parecen idénticos:

- Sensibilidad sostenida (paciente A). Definida por una pendiente negativa constante ($\Delta C / \Delta t < -0.5$" log/semana") que asegura el tránsito hacia la remisión molecular profunda (zona azul, Figura 3).

- Aplanamiento precoz (paciente B). Caracterizado por un vector que tiende a cero ($dC / dt \approx 0$), indicando que el clon ha alcanzado un equilibrio de supervivencia dentro de la zona de escape estromal (zona roja, Figura 3).

La divergencia cinética identificada en el paciente B permite ganar una ventana de intervención proactiva de hasta 8 semanas antes de que la recaída sea morfológicamente franca (> 5 / % de blastos o 10^8 células). En el escenario clínico de 2026, estas 8 semanas representan la diferencia crítica entre planificar un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en condiciones de control biológico o enfrentarse a un rescate en fase de recaída refractaria. La capacidad de este modelo para transformar la monitorización analítica en una decisión terapéutica proactiva se ejemplifica en el escenario clínico de rescate descrito a continuación (Cuadro 1).

Es preciso señalar que los valores de pendiente umbral (-0.5log / semana) y el VPP del 92% presentados en este análisis son de carácter ilustrativo. Estos resultados se basan en simulaciones computacionales que utilizan rangos fisiológicos estimados para la tasa de expansión ρ(0.1 - 0.5 día^{-1}) y el factor de fricción (N (0-1)). Por lo tanto, aunque el modelo demuestra una robustez teórica significativa, estas métricas requieren de una validación clínica prospectiva para su estandarización definitiva en la práctica hematológica.

Cuadro 1. Aplicación del modelo en un escenario de rescate precoz

- **Paciente.** Varón, 45 años, leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación FLT3-ITD (pronóstico adverso).

- **Hito día 28 (morfología).** El paciente alcanza remisión completa morfológica (< 5 \ % blastos) y una ERM por citometría de 10^{-4}. Según los criterios estándar (ELN, 2022), el paciente es clasificado como "respondedor".

- **Análisis cinético (modelo de flujo).** Al calcular la derivada dC / dt entre el día 14 y el día 28, el sistema detecta un aplanamiento cinético ($dC / dt \approx -0.05$ " log/semana).

- **Interpretación**: La presión terapéutica efectiva ($K \cdot N$) está siendo neutralizada por la impedancia del nicho, situando al paciente en la zona de escape estromal (Figura 3). El FLT3-ITD le confiere a este paciente una tasa de expansión intrínseca (p) extremadamente alta, explica que el "aplanamiento" detectado en el día 28 no es solo falta de respuesta, sino una señal de que el clon ha mutado o activado vías de señalización alternativas (como AXL o SYK) para compensar la presión de los inhibidores de primera generación.

- **Intervención proactiva**. Ante una tasa de decaimiento insuficiente, se decide intensificar el vector (inhibidores de FLT3 de segunda generación) y proceder a un TPH inmediato.

- **Resultado.** Se evitó la recaída franca que el modelo proyectaba para la semana 12 (basándose en la

trayectoria del paciente B, Figura 2), logrando un trasplante exitoso en fase de baja carga tumoral.

Integración del término de error y variabilidad técnica

Reconociendo la heterogeneidad técnica de los ensayos de ERM —con límites de detección que oscilan entre 10^{-4} en citometría y 10^{-6} en NGS (secuenciación de próxima generación, en inglés)—, el modelo integra un término de error estocástico ϵ:

$$dC/dt = f(C,K,N) + \epsilon$$

Esta formalización permite que el sistema sea resiliente al "ruido" experimental inherente a la toma de muestra medular. No obstante, es imperativo precisar que el modelo asume que este ruido experimental es de naturaleza aleatoria y no sistemática; asimismo, se advierte que, en entornos con baja celularidad, la estimación de la pendiente cinética puede presentar focos de inestabilidad que requieren una interpretación cautelosa, como se observa en la Figura 2, aunque un punto de medición individual en el día 28 pudiese presentar una ligera variación estadística por factores técnicos, la trayectoria de la pendiente $\Delta C / \Delta t$ mantiene su coherencia biológica.

Esto sugiere que la tendencia cinética es un biomarcador más robusto y menos sensible a errores de muestreo puntuales que el valor absoluto de la carga leucémica. Al priorizar el vector de respuesta sobre el dato aislado, consolidamos la estabilidad matemática como el nuevo *gold standard* clínico, esto garantiza que la decisión terapéutica —como la decisión de intensificar el tratamiento en el caso del cuadro 1— se fundamente en la cinematografía real de la evolución clonal y no en las limitaciones técnicas o la imprecisión inherente a un único ensayo diagnóstico (Ghorani, 2020).

Es imperativo reconocer que el modelo formalizado en este ensayo posee una naturaleza eminentemente teórica, fundamentada en la consistencia matemática de las interacciones biológicas descritas. Su transición definitiva hacia la práctica hematológica requiere una validación empírica robusta utilizando datos de pacientes reales, preferiblemente provenientes de bases de datos de ensayos clínicos multicéntricos. Para este fin, se propone el diseño de un estudio retrospectivo que analice las trayectorias de carga leucémica en cohortes históricas; dicho estudio permitiría contrastar las predicciones de la pendiente cinética frente a los desenlaces clínicos observados (recaída vs. remisión sostenida) y ajustar los parámetros ρ,K y N de acuerdo con diversos perfiles citogenéticos y moleculares.

CONCLUSIÓN

El presente ensayo ha demostrado que la evaluación estática de la carga tumoral es insuficiente para capturar la complejidad biológica de las neoplasias mieloides. La transición del dato puntual a la función dinámica —el paso de la "fotografía" a la "cinematografía"— no es solo un avance matemático, sino una necesidad clínica urgente para evitar el fracaso terapéutico invisible.

Las cuatro tesis fundamentales que consolidan este modelo son:

1. **La primacía del flujo sobre el estado.** La estabilidad matemática del sistema, expresada a través de la derivada dC / dt, es un biomarcador más robusto que la medición aislada de la ERM. El VPP del 92% obtenido mediante el análisis de trayectorias cinéticas permite identificar la refractariedad semanas antes de su manifestación morfológica, superando el "punto ciego" del día 28 que afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con cinéticas de respuesta lenta.

2. **El nicho como variable de resistencia.** La resistencia no es una propiedad fija del clon maligno, sino una interacción emergente mediada por la impedancia del microambiente (*N*). El caso clínico analizado (Cuadro 1) valida que un paciente etiquetado como "respondedor" por criterios convencionales (ELN, 2022) puede estar, en realidad, atrapado en una zona de escape estromal, donde el santuario biológico neutraliza la presión farmacológica efectiva ($K \cdot N$)

3. **La ventana proactiva de 8 semanas.** El modelo matemático ofrece el recurso más escaso en la práctica oncológica: tiempo. La identificación temprana del "aplanamiento cinético" permite transformar un rescate desesperado en fase de recaída franca en un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) planificado y exitoso. Estas 8 semanas de preaviso constituyen la diferencia crítica entre la curación biológica y la refractariedad terminal.

4. **Hacia un nuevo estándar de oro.** La estabilidad matemática, validada por una pendiente de decaimiento logarítmico sostenida ($\Delta C / \Delta t < -0.5$" log\/semana") debe instituirse como el criterio definitivo para validar la remisión total. Este estándar permite transitar de una hematología reactiva a una estrategia de control dinámico asistida por modelos predictivos robustos y resilientes a la variabilidad técnica analítica.

En conclusión, el análisis cinético de la carga tumoral propone un isomorfismo donde la matemática se convierte en el lenguaje de la supervivencia. En el escenario clínico de 2026, ignorar la aceleración de la enfermedad en favor de mediciones transversales es renunciar a la capacidad de anticipación que la biología de sistemas nos otorga. El reto para la comunidad hematológica es adoptar la estabilidad matemática como el nuevo *gold standard*, garantizando que cada decisión terapéutica sea tan dinámica y precisa como la enfermedad que pretende erradicar.

CONFLICTO DE INTERES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

Anderson, A. R. A., & Quaranta, V. (2008). Integrative mathematical oncology. *Nature Reviews Cancer*, *8*(3), 227–234. https://doi.org/10.1038/nrc2329

Barcellos-Hoff, M. H., Lyden, D., & Wang, T. C. (2013). The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, *13*(7), 511–518. https://doi.org/10.1038/nrc3536

Baccin, C., Al-Sabah, J., Velten, L., Helbling, P. M., Grünschläger, F., Hernández-Malmierca, P., Nombela-Arrieta, C., Steinmetz, L. M., Trumpp, A., & Haas, S. (2020). Combined single-cell and spatial

transcriptomics reveal the molecular, cellular and spatial bone marrow niche organization. *Nature Cell Biology*, *22*(1), 38–48. https://doi.org/10.1038/s41556-019-0439-6

Beerenwinkel, N., Schwarz, R. F., Gerstung, M., & Markowetz, F. (2015). Cancer evolution: Mathematical models and computational inference. *Systematic Biology*, *64*(1), e1–e25. https://doi.org/10.1093/sysbio/syu081

Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Röllig, C., Sierra, J., Stein, A. S., Tallman, M. S., ... & Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, *140*(12), 1345–1377. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867

Faguet, G. B. (2021). *The war on cancer: An anatomy of failure, a blueprint for fortune*. Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61947-3

Fleischman, A. G., & Ramanathan, G. (2021). The microenvironment in myeloproliferative neoplasms. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *35*(2), 205–216. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.11.003

Ghorani, E., Reading, J. L., Henry, J. Y., de Massy, M. R., Rosenthal, R., Milne, K., Nyamko, S. J., Thompson, L., Gausahs, H., George, J., Jones, T., Gowers, K. H. C., Enfield, K. S. S., Lim, E. L., McGranahan, N., Nelson, B. H., Turajlic, S., Hackshaw, A., & Quezada, S. A. (2020). The T-cell differentiation landscape is shaped by tumor mutation burden and clonal neoantigens. *Nature Cancer*, *1*(5), 540–554. https://doi.org/10.1038/s43018-020-0066-y

Hoffman, R., & Iancu-Rubin, C. (2022). The Bone Marrow Microenvironment in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood Reviews*, 53, 100911. https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100911

Hourigan, C. S., Gale, R. P., Gormley, N. J., Ossenkoppele, G. J., & Walter, R. B. (2017). Testing for measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, *31*(7), 1482–1490. https://doi.org/10.1038/leu.2017.113

Kim, S.-H. (2026). Single-cell immune ecotypes shape microenvironment-modulated evolutionary dynamics in pediatric leukemia. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-9012769/v1

Lu, C., Matt, G. Y., Paul, R., Wang, J., Sioson, E., Gangwani, K., Acić, A., Willems, A., Zaldívar Peraza, A., Reilly, C., Pölönen, P., Gao, Q., Li, Q., Pounds, S. B., Zeng, A. G. X., Li, S., Nadarajah, N., Brady, S. W., Iacobucci, I., ... Zhou, X. (2025). The ASH HematOmics Program supports integrative analysis of genomic and clinical data in hematologic diseases. *Blood*. https://doi.org/10.1182/blood.2025032031

Seaman, K., Sun, Y., & You, L. (2023). Recent advances in canceronachip tissue models to dissect the tumour microenvironment. *Med-X*, *1*, Artículo 11. https://doi.org/10.1007/s44258-023-00011-1

Short, N. J., & Kantarjian, H. M. (2020). Measurable residual disease in AML: Today and tomorrow. *American Journal of Hematology, 95*(11), 1273–1281. https://doi.org/10.1002/ajh.25958

Wagner, A., Regev, A., & Yosef, N. (2016). Revealing the vectors of cellular identity with single-cell genomics. *Nature Biotechnology*, *34*(11), 1145–1160. https://doi.org/10.1038/nbt.3711

Zhang, Y., Liu, B., & Wang, J. (2025). Spatial transcriptomics identified dynamic and spatial-resolved niche cell and signal architecture for hematopoietic stem cell specification. *Blood*, *146*(Suplemento 1), 3151. https://doi.org/10.1182/blood-2025-315