

Citogenómica en cáncer

Cytogenomics in cancer

»Luz Karime Yunis H ¹



»Mike Vásquez ¹

»Juan José Yunis ¹



¹Servicios Médicos Yunis Turbay – Instituto de Genética, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de julio de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.849>

Resumen

Introducción: la citogenómica combina herramientas citogenéticas clásicas con tecnologías genómicas avanzadas para estudiar alteraciones estructurales del genoma, lo que ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en el contexto de la medicina de precisión.

Métodos: se realizó una revisión narrativa basada en 57 fuentes científicas publicadas entre 2010 y 2025, seleccionadas mediante búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se incluyeron artículos originales, revisiones, guías clínicas y documentos técnicos. Se utilizaron palabras clave como citogenómica, cáncer, NGS, OGM, medicina de precisión, multiómicas e inteligencia artificial.

Resultados: las técnicas citogenómicas como cariotipo, FISH, MLPA, microarreglos, NGS y mapeo óptico genómico, permiten detectar alteraciones genómicas con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. La integración con inteligencia artificial mejora la eficiencia y precisión del análisis. Asimismo, los enfoques multiómicos permiten caracterizar mejor los perfiles tumorales y descubrir nuevas dianas terapéuticas. Guías clínicas internacionales y proyectos colaborativos han reforzado su implementación.

* **Autor para correspondencia:** Juan José Yunis, MD, MSc.

Dirección: Cl. 86b #49D-28 piso 4, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jjy@yunis.co

<https://doi.org/10.51643/22562915.849>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Conclusiones: la citogenómica, combinada con la inteligencia artificial y el análisis multiómico, está redefiniendo el abordaje clínico del cáncer. Aunque persisten desafíos técnicos y éticos, su adopción en medicina personalizada continúa en expansión.

Palabras clave: citogenética; genómica; neoplasia; multiómica; medicina de precisión.

Abstract

Introduction: cytogenomics integrates classical cytogenetics with advanced genomic tools to identify structural genome alterations, reshaping cancer diagnosis and treatment within precision medicine.

Methods: a narrative review was conducted using 57 sources from 2010 to 2025, retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Included materials were original articles, reviews, clinical guidelines, and technical documents. Keywords included cytogenomics, cancer, NGS, OGM, precision medicine, multi-omics, and artificial intelligence.

Results: techniques such as karyotyping, FISH, MLPA, microarrays, NGS, and optical genome mapping enable high-resolution detection of clinically relevant genomic alterations. Integration with artificial intelligence improves analytic accuracy. Multiomic strategies enhance tumor profiling and discovery of novel therapeutic targets. Clinical guidelines and international initiatives support clinical adoption.

Conclusions: cytogenomics, strengthened by AI and multi-omics, is transforming the clinical management of cancer. Despite technological and ethical challenges, its role in personalized oncology continues to expand.

Keywords: cytogenetics; genomics; neoplasia; multi-omics; precision medicine.

Resumen gráfico



Puntos clave

- La citogenómica surge como disciplina que fusiona métodos clásicos, como el cariotipo y FISH, con tecnologías modernas, como microarreglos, secuenciación de nueva generación (NGS) y mapeo óptico del genoma (OGM), lo que permite el análisis integral de alteraciones genómicas estructurales, numéricas y moleculares en el cáncer.
- Esta herramienta ha demostrado ser crucial en el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos, así como de tumores sólidos y sarcomas, al detectar anomalías con implicaciones pronósticas y terapéuticas directas.
- La incorporación de inteligencia artificial en el análisis citogenómico ha optimizado la automatización de procesos diagnósticos y la interpretación de variantes estructurales. A su vez, la convergencia con plataformas multiómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) ha ampliado la caracterización tumoral y fortalecido la medicina de precisión.
- La utilidad clínica de la citogenómica está respaldada por guías internacionales como la OMS (5.ª edición), NCCN, ELN, ESMO y ACMG, que promueven su uso en diagnóstico, estratificación pronóstica, selección terapéutica y seguimiento de la enfermedad mínima residual.
- Entre los desafíos figuran la estandarización de informes, el acceso equitativo a tecnología de alto costo, la interpretación de variantes de significado incierto y la necesidad de formación especializada.

Introducción

Citogenómica: evolución, impacto clínico y aplicaciones oncológicas

La citogenómica ha revolucionado la investigación oncológica al permitir la detección e interpretación integral de la estructura y función del genoma, combinando herramientas citogenéticas y genómicas para entender su implicación en procesos fisiopatológicos. Esta disciplina desempeña un papel crucial en el diagnóstico del cáncer, al identificar alteraciones genéticas que permiten implementar estrategias terapéuticas dirigidas¹. La citogenómica integra la citogenética convencional (cariotipo) con tecnologías genómicas como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), los microarreglos cromosómicos (CMA), la secuenciación de siguiente generación (NGS), el mapeo óptico genómico (OGM), la Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) y los métodos basados en PCR, entre otros. Estas herramientas permiten la detección de anomalías estructurales y numéricas del genoma en distintas escalas de resolución, ampliando significativamente el espectro de identificación de variantes. En el contexto de la medicina personalizada, la citogenómica se ha convertido en una herramienta esencial para la caracterización molecular de neoplasias, enfermedades genéticas hereditarias y desórdenes del desarrollo. Asimismo, orienta decisiones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas con un enfoque cada vez más individualizado^{2,3}.

En el desarrollo histórico de la citogenómica, el análisis cromosómico convencional (citogenética) ocupó un lugar central en la genética médica y la investigación oncológica desde los años 70 y 80, mediante técnicas como el bandeo cromosómico³. El hallazgo del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica⁴ y la posterior identificación del gen MYC en el linfoma de Burkitt⁵ marcaron hitos fundacio-

nales en la comprensión del cáncer como una enfermedad genómica⁶. A partir de la década de 1990, el avance de la biología molecular desplazó parcialmente la citogenética clásica, imponiendo una visión de la resolución del genoma únicamente a través de la secuenciación y la genómica estructural. Este cambio motivó la adopción del término *citogenómica*, que empezó a utilizarse en 1999 y fue consolidado institucionalmente por asociaciones científicas como la American Cytogenomics Conference y la European Cytogenomics Conference a partir de 2018 y 2019, respectivamente³, y el sistema de nomenclatura internacional cambió su nombre a International System of Cytogenomic Nomenclature (ISCN) en 2016⁷.

La citogenómica, en su definición más integradora, no se limita a la identificación de alteraciones genéticas, sino que incorpora tecnologías moleculares avanzadas para estudiar la dinámica del genoma, su organización nuclear y los mecanismos reguladores asociados. Bajo el concepto de *chromosomics*, propuesto por Claussen en 2005⁸, la citogenómica aborda la relación entre la arquitectura tridimensional de los cromosomas y la expresión génica, lo que abre nuevas perspectivas para entender fenómenos como el efecto posicional, la plasticidad nuclear y las variaciones estructurales no evidentes por citogenética convencional³.

En oncología, la citogenómica ha facilitado el diseño de estrategias terapéuticas basadas en alteraciones genéticas específicas, como mutaciones en EGFR, HER2 o reordenamientos en BCR::ABL, que son blanco de terapias dirigidas⁵. Estas herramientas permiten, además, detectar variantes estructurales complejas y submicroscópicas, lo que contribuye a una mejor estratificación del riesgo y a una toma de decisiones clínicas más precisa^{1,9}. El progreso técnico también ha facilitado la integración de plataformas multiómicas (transcriptómica, epigenómica y proteómica) y el uso de la inteli-

gencia artificial, dando lugar a una medicina genómica personalizada. Esta transformación convierte la citogenómica en una disciplina de alta precisión, orientada a la identificación de biomarcadores, la predicción de la respuesta terapéutica y el seguimiento del tratamiento^{1,3,9}. Hoy en día, la citogenómica representa una herramienta indispensable en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de neoplasias malignas, combinando su enfoque integrador con tecnologías emergentes como la secuenciación de célula única, el mapeo óptico del genoma y el análisis 3D del genoma^{1,3,9}. Esta evolución continúa ampliando el potencial clínico y científico del campo, consolidando su lugar central en la medicina de precisión.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa con el objetivo de sintetizar la literatura relevante sobre el papel de la citogenómica en el cáncer. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar, complementada con documentos técnicos y guías clínicas de organismos internacionales como la OMS, NCCN, ELN, ESMO y el ACMG.

Se consideraron publicaciones y literatura publicadas entre 2010 y 2025, en inglés o español, que abordaran herramientas citogenómicas, así como enfoques relacionados con medicina de precisión, biomarcadores genómicos y estrategias multiómicas. Se excluyeron publicaciones duplicadas, reportes de casos aislados y artículos sin revisión por pares. La estrategia de búsqueda utilizó combinaciones de términos MeSH y palabras clave como: citogenómica, cáncer, secuenciación de nueva generación, mapeo óptico genómico, medicina de precisión, enfoques multi-ómicos e inteligencia artificial. La selección se realizó según el título y el

resumen, seguida de la lectura completa de los documentos pertinentes. Del total de registros identificados se seleccionaron 58 referencias relevantes, incluidos artículos originales, revisiones sistemáticas o narrativas, guías clínicas actualizadas y documentos metodológicos. A partir de este conjunto de evidencias, se construyó una visión crítica sobre la evolución y la utilidad clínica de la citogenómica en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento personalizado del cáncer.

Resultados

Citogenética convencional

La citogenética es una rama de la biología que estudia la estructura, la función y la herencia de los cromosomas³. Su origen histórico se remonta a mediados del siglo XIX con las primeras observaciones microscópicas de estructuras filamentosas en núcleos celulares por el botánico suizo Nägeli, que más tarde fueron denominadas por Waldeyer en 1888 como cromosomas¹⁰. El desarrollo de la citogenética clínica comenzó con el descubrimiento del número correcto de cromosomas humanos (46) en 1956 por Tjio y Levan, y la posterior identificación de alteraciones numéricas asociadas a síndromes genéticos, como la trisomía 21 (síndrome Down) o la monosomía X (síndrome Turner)¹⁰. Además de su aplicación en oncología, esta técnica es fundamental en el diagnóstico de síndromes genéticos, infertilidad, pérdida gestacional recurrente, análisis prenatal y preimplantacional, así como en la investigación básica para estudiar los mecanismos de evolución cromosómica, la estabilidad genómica, la especiación y la organización tridimensional del genoma^{3,10}.

La citogenética convencional es una técnica que permite analizar los cromosomas median-

te la observación del cariotipo al microscopio para identificar anomalías en el número o la estructura cromosómica, tales como aneuploidías, deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones^{1,11}. Esta técnica se considera no dirigida, ya que no requiere conocimientos previos sobre la alteración genética para su uso, lo que la hace útil como primer abordaje diagnóstico en diversas patologías^{1,12}.

Las muestras habitualmente utilizadas incluyen aspirados de médula ósea y de sangre periférica, así como biopsias de tejidos sólidos^{11,12}. Dado que el análisis requiere células en división, estas deben cultivarse *in vitro* hasta alcanzar la metafase, en la que los cromosomas están más condensados y visibles. Esta necesidad limita su aplicación a células con capacidad mitótica activa, como las derivadas de neoplasias hematológicas¹². Desde el punto de vista técnico, la citogenética convencional presenta una resolución limitada que oscila entre 5 y 10 megabases (Mb). Esto significa que solo se pueden detectar alteraciones cromosómicas de gran tamaño, visibles al microscopio. No permite identificar aberraciones submicroscópicas ni cambios puntuales a nivel génico^{3,12}.

Entre sus principales ventajas se destaca su capacidad para detectar anomalías cromosómicas, tanto balanceadas como no balanceadas, sin necesidad de una hipótesis diagnóstica previa¹. Además, permite el estudio clonal, la estratificación del riesgo y la caracterización de la evolución genómica tumoral mediante la identificación de clones relacionados o no entre sí^{3,12}. También es una herramienta económica en comparación con otras técnicas moleculares, lo que mantiene su vigencia en muchos laboratorios clínicos¹¹. Las limitaciones de la técnica incluyen su incapacidad para detectar alteraciones submicroscópicas, como variaciones en el número de copias (CNV) o translocaciones crípticas, que sí son visibles mediante técnicas más modernas como FISH, microarreglos o secuenciación³. Además,

requiere un cultivo celular exitoso, por lo que depende de la viabilidad de la muestra, lo que la hace intensiva en tiempo, insumos y personal entrenado^{10,11}.

Citogenética molecular

Hibridación *in situ* fluorescente (FISH): la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés) es una técnica de citogenética molecular que permite detectar y localizar secuencias específicas de ADN dentro de los cromosomas o de los núcleos celulares. Utiliza sondas de ADN marcadas con fluorocromos que se hibridan de forma complementaria con regiones genómicas diana, lo que permite su visualización mediante microscopía de fluorescencia³. Esta metodología puede aplicarse tanto en células en metafase como en interfase, lo que la hace especialmente útil para tejidos con baja tasa de proliferación celular.

El estudio de FISH se utiliza ampliamente en una variedad de muestras biológicas, incluyendo sangre periférica, médula ósea, aspirados tumorales, tejidos frescos, cortes histológicos fijados y embebidos en parafina^{1,3}. Esta versatilidad la ha convertido en una herramienta indispensable tanto en contextos clínicos como en investigación, especialmente cuando no es viable el cultivo celular.

El desarrollo de FISH tiene sus raíces en la hibridación *in situ* radioactiva, introducida en 1969 por Gall y Pardue, que empleaba sondas marcadas con isótopos radiactivos. La baja resolución, el tiempo de exposición prolongado y los riesgos biológicos de estas técnicas llevaron a la implementación de métodos fluorescentes en los años 80, que ofrecieron mayor precisión, seguridad y eficiencia¹³. Desde entonces, la técnica de FISH ha evolucionado como una herramienta clave en el diagnóstico prenatal, la evaluación de síndromes genéticos, la clasificación de neoplasias hematológicas y sólidas, el

análisis forense y la evaluación cromosómica^{11,14}.

En años recientes, se han desarrollado variantes avanzadas como FISH multicolor (M-FISH), cariotipo espectral (SKY), Fiber-FISH y FISH combinada con citometría de flujo, las cuales han permitido ampliar las capacidades de análisis estructural del genoma, mejorar la resolución espacial y aumentar la sensibilidad en la detección de alteraciones genéticas^{9,15}. La resolución de FISH supera ampliamente a la de la citogenética convencional. Usualmente permite detectar alteraciones del orden de 100 kilobases (Kb) a 1 megabase (Mb), aunque el uso de sondas de menor tamaño y técnicas como Fiber-FISH pueden alcanzar una resolución de hasta 1 Kb^{3,13}. Esta capacidad permite identificar deleciones submicroscópicas, amplificaciones genómicas y reordenamientos crípticos con alta especificidad.

Esta técnica presenta múltiples ventajas, entre las que destaca la posibilidad de detectar anomalías estructurales específicas como deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones y aneuploidías. Además, puede aplicarse a células no proliferativas, lo que amplía su utilidad en tejidos diferenciados o fijados. Las variantes multicolor, como SKY, permiten la visualización simultánea de todos los cromosomas en distintos colores, lo que facilita el análisis de cariotipos complejos o altamente reordenados^{2,14}.

No obstante, tiene limitaciones inherentes. Se trata de una técnica dirigida, lo que implica que sólo permite detectar alteraciones previamente conocidas o sospechadas, limitando su capacidad de exploración genómica global. Además, el número de sondas que pueden utilizarse simultáneamente está restringido por la capacidad de discriminación espectral del sistema de detección y su eficacia depende en gran medida de la calidad del material biológico y de las condiciones técnicas del procedi-

miento^{3,13}.

Hibridación Genómica Comparativa en Microarreglos (aCGH), SNP arrays y la Amplificación Dependiente de Ligación Multiplex (MLPA): la hibridación genómica comparativa en microarreglos (aCGH) y los microarreglos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP arrays) son herramientas moleculares que permiten el análisis del genoma con alta resolución, al identificar ganancias o pérdidas de material genético en regiones específicas del genoma, sin necesidad de división celular activa ni de cultivo *in vitro*^{1,3}. El desarrollo de la hibridación genómica comparativa (CGH) convencional en los años noventa permitió el análisis de desequilibrios genómicos sin necesidad de metafases, pero sus limitaciones de resolución condujeron al desarrollo de la aCGH basada en microarreglos. Posteriormente, la incorporación de sondas SNP, que, además de la detección de CNV, permiten la identificación de alteraciones de copia neutra, como la pérdida de heterocigosidad (LOH/ROH) y la disomía uniparental (UPD), junto con el avance de las plataformas, permitió la creación de microarreglos híbridos capaces de proporcionar datos de CNV y de genotipo en un mismo ensayo^{3,10}. Este progreso ha sido clave para la integración de la citogenómica en el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas, anomalías del desarrollo, trastornos hematológicos y tumores sólidos^{5,16}.

Las tecnologías de microarreglos han evolucionado según el objetivo molecular del análisis. Dentro del espectro citogenómico, pueden distinguirse al menos cuatro tipos de plataformas. El aCGH se basa en la hibridación comparativa entre el ADN de estudio y ADN control, marcados con fluoróforos distintos, sobre un arreglo de sondas de ADN genómico, el cual permite la detección de CNV con una resolución que puede alcanzar 50–100 kb dependiendo de la densidad del arreglo. Aunque proporciona cobertura genómica global, no permite identificar reordenamientos

estructurales balanceados^{3,10}. Los SNP arrays, en cambio, utilizan una única muestra hibridada a una matriz de sondas complementarias, y se enfocan en detectar la presencia o ausencia de secuencias específicas, así como la genotipificación de polimorfismos comunes^{3,17}.

Por otro lado, los microarreglos de expresión génica permiten cuantificar simultáneamente la expresión de miles de genes mediante la hibridación de sondas específicas de mRNA marcadas con cDNA. Se utilizan ampliamente en estudios de regulación génica, de progresión tumoral, de respuesta terapéutica y de caracterización de perfiles transcriptómicos^{16,18}. Aunque su aplicación es más investigativa que diagnóstica estructural, aporta información funcional valiosa. Adicionalmente, los microarreglos para la farmacogenética están diseñados para detectar variantes en genes asociados al metabolismo de fármacos y predecir la eficacia o la toxicidad de los tratamientos. Se utilizan en medicina personalizada para individualizar los regímenes terapéuticos y evitar reacciones adversas, especialmente en oncología, psiquiatría y cardiología^{17,18}. Cada una de estas plataformas presenta características técnicas específicas en cuanto a la densidad de sondas, el tipo de marcadores, los requisitos de la muestra y la capacidad de análisis bioinformático. Tanto la aCGH como los arrays de SNP y otras plataformas descritas utilizan ADN genómico de alta calidad. Las muestras comúnmente empleadas incluyen sangre periférica, médula ósea, tejido tumoral (fresco o parafrinado), cultivos celulares, líquido amniótico y vellosidades coriónicas, y no se requieren células en división ni cultivos prolongados^{1,10}. No obstante, las técnicas de aCGH y SNP array presentan limitaciones como sensibilidad limitada para mosaicismos de bajo porcentaje, no detección de alteraciones estructurales balanceadas como traslocaciones e inversiones, no informan con precisión la ubicación cromosómica exacta de los CNV, lo que en algunos casos requiere validación con

técnicas adicionales como FISH o PCR, e identificación de variantes de significado incierto (VUS) cuya interpretación es compleja^{1,3,10}.

La amplificación dependiente de ligación multiplex (MLPA) es una técnica molecular desarrollada en los años 2000 que permite detectar simultáneamente múltiples CNV y/o variantes puntuales en regiones específicas del ADN. Consiste en la hibridación de sondas pares específicas del ADN de interés, seguida de una reacción de ligación que solo ocurre si ambas sondas se alinean correctamente. Luego, los productos ligados se amplifican por PCR, y se analizan mediante electroforesis capilar, lo que permite cuantificar variaciones relativas en la señal¹⁹. Esta técnica permite detectar deleciones y duplicaciones submicroscópicas que no pueden observarse mediante cariotipo o FISH, y ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico de síndromes genéticos, enfermedades hereditarias y neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda^{3,19}. Aunque no permite identificar la secuencia exacta ni detectar reordenamientos cromosómicos complejos, su precisión en la detección de CNV la convierte en una valiosa herramienta complementaria en la citogenómica²⁰.

Secuenciación de Siguierte Generación (NGS):

la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) es una técnica de alto rendimiento que permite analizar el ADN a nivel de nucleótido, proporcionando una caracterización genómica precisa y exhaustiva. A través de esta tecnología, es posible aplicar enfoques como paneles dirigidos, secuenciación del exoma completo (WES) o del genoma completo (WGS), según el objetivo clínico o investigativo^{21,23}. NGS permite realizar millones de secuencias en paralelo, lo que representa una ventaja clave frente a técnicas convencionales como la secuenciación de Sanger^{10,24}. El desarrollo de NGS se vio motivado por las limita-

ciones de la secuenciación de primera generación. La introducción de tecnologías como Roche 454, Illumina y SOLiD entre 2004 y 2006 marcó el inicio de la llamada segunda generación de secuenciación, lo que permitió realizar análisis masivos a menor costo y con mayor velocidad^{21,24}. Posteriormente, surgieron plataformas de tercera generación, como PacBio y Oxford Nanopore, que ofrecen lecturas más largas^{3,22}.

Además de su papel en investigación básica, NGS tiene aplicaciones clínicas, incluyendo el diagnóstico de enfermedades raras, el tamizaje neonatal, la farmacogenómica y la tipificación HLA de alta resolución. En oncología, se ha convertido en una herramienta central para la detección de mutaciones somáticas, la identificación de fusiones génicas y la evaluación de biomarcadores de respuesta terapéutica^{1,12}. También se emplea en análisis de ADN libre circulante (cfDNA), metilación del ADN, RNA-Seq, y estudios de microbioma, extendiendo su utilidad a biopsia líquida, inmunogenómica y metagenómica^{25,26}.

La técnica de NGS puede realizarse a partir de ADN extraído de múltiples tipos de muestras, incluyendo sangre periférica, médula ósea, biopsias tumorales sólidas y ADN circulante libre en plasma (cfDNA). Esta versatilidad permite su uso tanto en contextos invasivos como en contextos mínimamente invasivos^{21,23}. También se emplea con ARN (RNA-Seq), con células individuales (scRNA-seq) y con muestras ambientales o microbiológicas, lo que amplía su aplicabilidad a estudios de metagenómica, transcriptómica y microbioma^{1,24}. En el ámbito clínico, se han adaptado protocolos específicos para tejido fijado en parafina (FFPE), muestras neonatales y ADN de baja calidad como el cfDNA tumoral²⁵. Dependiendo de la plataforma y del protocolo de preparación de bibliotecas, la fidelidad de lectura puede superar el 99%, lo

que incluso permite la identificación de variantes de baja frecuencia en mezclas celulares heterogéneas²². La elección entre métodos de captura híbrida y PCR depende del objetivo: la primera se prefiere para análisis de regiones amplias, la segunda para regiones focalizadas^{25,26}.

La profundidad de cobertura, es decir, cuántas veces se ha leído una misma región del genoma, es un parámetro clave para la precisión del análisis. Coberturas altas (por ejemplo: >500×) aumentan la capacidad de distinguir mutaciones reales de artefactos de secuenciación. Asimismo, los algoritmos bioinformáticos utilizados en la etapa de análisis de datos han mejorado significativamente, incorporando modelos de control de calidad, detección de variantes, filtrado de ruido y anotación funcional de mutaciones^{1,22}.

Entre las ventajas de la técnica de NGS se encuentran: a) su capacidad para realizar un análisis genómico integral y simultáneo de múltiples genes o regiones en una sola corrida; b) su alta resolución y sensibilidad analítica, ya que permite detectar variantes de un solo nucleótido (SNV), inserciones o deleciones pequeñas (indels), CNV y reordenamientos estructurales complejos; c) la identificación de alteraciones somáticas y germinales relevantes para el pronóstico, la predicción de respuesta a tratamientos y el seguimiento de la enfermedad mínima residual²³; d) escalabilidad; e) reducción del costo por base secuenciada; y, f) la posibilidad de estudiar genomas completos o exomas en una sola corrida, lo que facilita el descubrimiento de biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas^{1,2,24}. Sin embargo, esta técnica también presenta limitaciones importantes. La interpretación de los resultados puede ser compleja, especialmente en el caso de variantes de significado incierto (VUS) o de la detección de hallazgos incidentales, que plantean desafíos

éticos relacionados con la comunicación de resultados no solicitados o clínicamente ambiguos^{23,27}, lo que requiere experiencia especializada y validación clínica^{2,24}. Asimismo, la implementación de NGS implica costos significativos, tanto en tecnología como en infraestructura para el almacenamiento y análisis de grandes volúmenes de datos²².

Otra limitación destacable es la dificultad para detectar ciertas variantes estructurales complejas mediante lecturas cortas, lo que ha motivado el desarrollo de tecnologías híbridas o de largo alcance, como PacBio y Nanopore, que complementan los análisis convencionales^{3,5}. Además, el rendimiento puede verse comprometido en regiones de alta complejidad genómica, como secuencias repetitivas, regiones ricas en GC, o pseudogenes, que presentan retos para el alineamiento y la llamada de variantes²⁶.

Mapeo óptico genómico (OGM): el mapeo óptico genómico (OGM, por sus siglas en inglés) es una técnica avanzada que permite la detección precisa de variantes estructurales a gran escala mediante el análisis físico de moléculas de ADN de ultra alto peso molecular. El principio fundamental de los OGM consiste en etiquetar con fluorocromos secuencias específicas del ADN, que luego se alinean en nanoestructuras o nanochips. Posteriormente, se capturan imágenes de estas moléculas extendidas para identificar anomalías estructurales como translocaciones, inversiones, inserciones y deleciones^{3,28}.

La técnica de OGM fue desarrollada como una alternativa complementaria a métodos como el cariotipo convencional, FISH y microarreglos, que presentan limitaciones para detectar variantes equilibradas, complejas o en regiones repetitivas del genoma. Su introducción clínica se aceleró con la comercialización de la plata-

forma Saphyr por Bionano Genomics, que optimizó el flujo de trabajo para uso diagnóstico²⁹. La técnica ha sido aplicada con éxito en estudios de desórdenes del neurodesarrollo³⁰, diagnóstico prenatal³¹ y en el estudio de leucemias, linfomas y mieloma múltiple, revelando alteraciones genómicas para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas^{32,33}.

Esta metodología se realiza con ADN extraído de muestras frescas de sangre periférica, médula ósea o tejidos tumorales. La obtención de ADN de alta calidad e integridad es crítica, ya que la técnica requiere fragmentos de al menos 150 kb para un mapeo efectivo^{31,34}. También puede aplicarse en células cultivadas, productos de concepción, líneas celulares y biopsias tumorales con alto contenido celular, incluidas células plasmáticas CD138+ en el caso del mieloma múltiple (MM)³². Desde el punto de vista técnico, no se realiza secuenciación nucleotídica, sino que se obtiene un perfil estructural del genoma basado en la disposición y patrones de marcas fluorescentes. Su resolución se sitúa entre 500 pares de bases y varias kb, lo que permite detectar variantes que a menudo no se identifican con técnicas convencionales como el cariotipo o la FISH³. Esta tecnología ha sido optimizada recientemente para uso clínico en leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LLC), donde ha demostrado ser superior al cariotipo convencional al revelar variantes no detectadas previamente y al mejorar la estratificación pronóstica^{34,35}. Adicionalmente, ha sido capaz de detectar fenómenos complejos, como la cromotripsis, reordenamientos múltiples y eventos estructurales, que no son accesibles mediante lecturas cortas ni arrays³⁶. La combinación de OGM con WGS ha demostrado mejorar la caracterización genómica en condiciones de alta heterogeneidad estructural³⁷.

Entre las principales ventajas de los OGM se

encuentran su capacidad para identificar reorganizaciones genómicas complejas de forma no dirigida, su rapidez en comparación con estudios combinados de cariotipo y FISH, y su potencial para reemplazar múltiples pruebas en un único análisis estructural integral^{28,38}. También ha mostrado una alta concordancia con métodos convencionales y una tasa significativa de hallazgos adicionales clínicamente relevantes, lo cual ha motivado su incorporación como herramienta complementaria en laboratorios de citogenómica clínica^{33,39}. No obstante, los OGM también presentan limitaciones. No permite detectar variantes puntuales como SNV ni indels, por lo que debe complementarse con técnicas de secuenciación cuando se requiere un análisis nucleotídico³.

Además, requiere muestras no fijadas y con ADN de muy alta calidad, lo que limita su aplicabilidad en tejidos conservados en parafina o en muestras degradadas^{28,31}. Asimismo, puede presentar dificultades para mapear regiones altamente repetitivas del genoma, así como centrómeros y telómeros²⁹. Finalmente, su implementación clínica aún está limitada por el alto costo del equipo, la necesidad de personal capacitado y la infraestructura tecnológica especializada, aunque su adopción está creciendo en centros especializados y estudios multicéntricos han demostrado su factibilidad en entornos clínicos^{34,38}. En la Tabla 1 se presenta una comparación de las técnicas citogenómicas utilizadas en el cáncer.

Tabla 1.

Técnicas citogenómicas utilizadas en el diagnóstico y caracterización del cáncer.

	Cariotipo	Fish	Microarreglos	Secuenciación de siguiente generación (NGS)	Mapeo óptico genómico
Requerimientos de la muestra y procesamiento					
Muestra	Células vivas con capacidad de división	Fresca, congelada, FFPE	Fresca, congelada, FFPE	Fresca, congelada, FFPE	Fresca
Preparación de la muestra	Cultivos directos o de corta duración	Cosecha directa, células fijadas, pre-tratamiento	Extracción de ADN genómico	Extracción de ADN genómico	Preparación según el fabricante
Análisis y visualización	Análisis de bandeo cromosómico	Región cubierta por sondas marcadas con fluorescencia, análisis bajo microscopio	ADN genómico extraído se hibrida con sondas genómicas dispuestas en un chip; la señal de hibridación se lee mediante un escáner láser	Diseño de regiones cubiertas para secuenciar, análisis mediante pipeline bioinformático y visualización	Las fibras de ADN marcadas linealizadas se visualizan ópticamente

	Cariotipo	Fish	Microarreglos	Secuenciación de siguiente generación (NGS)	Mapeo óptico genómico
Mínimo de células analizadas	20 células (meta-fases)	200 células (principalmente núcleos interfásicos)	No se cuentan células, se requiere ng de ADN genómico	No se cuentan células, se requiere ng de ADN genómico	0,2 millones de células
Tiempo de respuesta	~2-5 días	1 - 3 días	~2 semanas	~2-4 semanas	4 días
Resolución y detección de alteraciones					
Resolución celular	Alteraciones en el genoma célula a célula	Análisis de loci célula a célula	Alteraciones en el genoma	Alteraciones en el genoma	Alteraciones en el genoma
Resolución genómica	>5-10Mb	~100 kb	~10 kb	1 bp	500 bp
Aneuploidía	Si	Si	Si	Si	Si
Euploidía	Si	Si	Si	Si	Si
Ganancias y pérdidas	Si	Si	Si	Si	Si
Traslocaciones, inversiones e inserciones	Si	Si	Solo desbalanceadas	Solo alteraciones desbalanceadas (balanceadas con WGS)	Si
Complejidad genómica	Si	Si	Si	Si	Si
Resolución clonal	Depende del índice mitótico de las células anormales	~5%	>20% de células	<5% de células	<5-10% de células
Heterogeneidad clonal y evolución clonal	Si	Si	No	No	No
Consideraciones de costo y viabilidad					
Equipo inicial y configuración	Microscopía óptica	Microscopía de fluorescencia	Escáneres láser, software/tuberías de bioinformática	Secuenciadores, software/canalizaciones bioinformáticas	Máquina de imágenes con cámara de súper resolución
Consumibles principales	Despreciable	Sondas	Chips de matriz y kits de preparación de ADN	Biblioteca de ADN y kits de secuenciación	Chips y reactivos específicos

Nota: NGS= Next Generation Sequencing.

Inteligencia artificial en citogenómica: la inteligencia artificial (IA) se define como la capacidad de los sistemas computacionales para ejecutar tareas que tradicionalmente requieren inteligencia humana, tales como el aprendizaje, la toma de decisiones, el reconocimiento visual y el procesamiento del lenguaje natural. En el ámbito de las ciencias biomédicas, la IA ha emergido como una herramienta disruptiva, con aplicaciones que abarcan desde la predicción de riesgo hasta la interpretación de datos multiómicos. Subdisciplinas como *machine learning*, *deep learning*, y las redes neuronales convolucionales han revolucionado campos como la oncología, la genética clínica y la patología computacional^{40,41}. El volumen y complejidad de los datos generados por las plataformas citogenómicas han superado la capacidad analítica humana, generando una necesidad urgente de automatización y soporte computacional. En este contexto, la IA se presenta como una solución estratégica para aumentar la eficiencia, estandarizar la interpretación y reducir la variabilidad interobservador en citogenómica. La sinergia entre IA y citogenómica es particularmente evidente en aplicaciones como el análisis de cariotipos mediante reconocimiento automático de traslocaciones, deleciones e inversiones que antes requerían análisis manual⁴², la detección de variantes estructurales complejas y eventos crípticos como cromotripsis o fusiones génicas múltiples³, la identificación de aneuploidías y el monitoreo clonal, incluso en muestras de baja calidad o baja celularidad^{43,44} y la automatización de pruebas prenatales y oncológicas⁴⁵⁻⁴⁸. Estos avances posicionan a la IA como una herramienta estratégica para fortalecer la precisión, la velocidad y la escalabilidad del diagnóstico citogenómico. El análisis integrativo de datos multiómicos (genómica, transcriptómica, epigenómica) mediante IA representa una de las líneas más prometedoras en medicina de precisión. Los modelos multi-variantes permitirán identificar firmas molecu-

lares complejas con valor diagnóstico y terapéutico^{43,45}.

Entre los retos y limitaciones, se encuentran: a) la mayoría de los algoritmos han sido desarrollados y validados en entornos controlados, lo cual limita su generalización clínica; b) la supervisión experta sigue siendo esencial para garantizar la precisión diagnóstica, especialmente en casos con ambigüedades morfológicas o baja calidad de imagen^{42,46}; c) la falta de estandarización en los formatos de imagen, protocolos de anotación y entrenamiento de algoritmos dificulta la interoperabilidad entre plataformas y limita la creación de modelos multisitio robustos, lo cual representa una barrera para la implementación clínica a gran escala^{42,44}; d) el uso de IA en genética plantea cuestiones éticas relacionadas con la privacidad de los datos, el consentimiento informado, la equidad en el acceso a la tecnología y el riesgo de sesgos en los algoritmos entrenados con datos no representativos; e) la implementación responsable requiere marcos regulatorios y mecanismos de auditoría algorítmica^{40,49}; y, f) se requiere avanzar hacia marcos regulatorios globales que garanticen la validación, trazabilidad y seguridad de los sistemas de IA aplicados a la genética, esto incluye certificación de software, estandarización de pruebas y auditoría de sesgos^{42,49}.

Integración de enfoques multiómicos en citogenómica del cáncer

La integración de datos multiómicos en la citogenómica representa una nueva frontera para comprender el cáncer en toda su complejidad genética. La multiómica se define como la integración de múltiples capas biológicas (genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica y metabolómica) para caracterizar de manera integral los procesos celulares y patológicos. Esta aproximación permite pasar de un diagnóstico basado únicamente en altera-

ciones estructurales del ADN, como las detectadas por citogenética convencional, a una visión funcional y dinámica del genoma tumoral, lo que facilita el desarrollo de estrategias de medicina personalizada más precisas y efectivas^{50,51}. Cada tipo de ómica aporta una dimensión clave del funcionamiento celular: la genómica permite identificar variantes estructurales y mutaciones puntuales; la transcriptómica analiza la expresión génica alterada; la epigenómica estudia modificaciones que regulan la transcripción sin alterar la secuencia de ADN; la proteómica evalúa la expresión y modificación de proteínas; y la metabolómica caracteriza perfiles bioquímicos relacionados con el metabolismo celular y tumoral^{52,53}.

Estas capas permiten comprender cómo las reorganizaciones cromosómicas complejas (frecuentes en neoplasias hematológicas y tumores sólidos) afectan la regulación génica, la formación de nuevas dianas terapéuticas o la evasión inmunológica⁵⁴. La caracterización funcional de variantes estructurales previamente consideradas inciertas ha mejorado la estratificación pronóstica en neoplasias hematológicas y sarcomas⁵⁵. Proyectos internacionales como TCGA (The Cancer Genome Atlas), PCAWG (Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes), HPP (Human Proteome Project) y EJP-RD (European Joint Programme on Rare Diseases) han generado bases de datos públicas que integran millones de datos multiómicos, lo que permite validar hipótesis biológicas y descubrir nuevos biomarcadores en oncología molecular^{56,57}. Sin embargo, a ello se suman aspectos éticos, como la protección de la privacidad de los datos ómicos, el consentimiento informado sobre hallazgos incidentales, y la equidad en el acceso a tecnologías de alto costo. Todo ello conlleva la necesidad de políticas claras y

marcos regulatorios en torno al uso clínico de datos multiómicos integrados en citogenómica del cáncer⁵⁵.

Conclusiones: consideraciones futuras

La implementación clínica generalizada de estas herramientas aún enfrenta importantes barreras. Entre ellas se incluyen la disparidad en el acceso a tecnologías avanzadas entre los centros de atención, la necesidad de personal altamente capacitado para interpretar resultados complejos y la carencia de una estandarización global de los informes citogenómicos. A esto se suma la dificultad inherente a la interpretación de variantes de significado incierto (VUS), especialmente aquellas localizadas en regiones no codificantes o estructuralmente complejas, que a menudo requieren validación funcional adicional antes de que puedan ser clínicamente interpretables^{20,58}.

En el horizonte próximo, las perspectivas de la citogenómica se orientan hacia su integración con plataformas multiómicas que incluyan transcriptómica, epigenómica y proteómica, lo que generará un abordaje holístico del perfil tumoral. La implementación de herramientas basadas en IA para el análisis automatizado de cariotipos, la identificación de patrones estructurales complejos y la predicción de la respuesta terapéutica promete acelerar el proceso diagnóstico y optimizar la estratificación de riesgo. Además, la interoperabilidad con historias clínicas electrónicas y registros moleculares contribuirá a consolidar una medicina de precisión más dinámica, escalable y centrada en el paciente⁴⁶.

Financiamiento	Ninguno.
Conflicto de interés	Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.
Contribución de autoría	Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Ribeiro IP, Melo JB, Carreira IM. Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(19):4711. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20194711>
- Chebly A. Cancer cytogenetics in the era of artificial intelligence: shaping the future of chromosome analysis. *Future Oncol* [Internet]. 2024;20(31):2303-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2385296>
- Liehr T, editor. Cytogenomics. London San Diego, Calif: Academic Press; [Internet]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/C2020-0-00086-1>
- Nowell PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. *Blut* [Internet]. 1962;8(2):65-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01630378>
- Bernheim A. Cytogenomics of cancers: From chromosome to sequence. *Mol Oncol* [Internet]. 2010;4(4):309-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.06.003>
- Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annu Rev Genet* [Internet]. 1998;32(1):495-519. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.32.1.495>
- McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S, editores. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) [Internet]. Karger; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>
- Liehr T. From Human Cytogenetics to Human Chromosomics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(4):826. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20040826>
- Casper RM, Leonard K, Mpho M, Bono N, et al. Recent Molecular Techniques in Cytogenetics. *Genetics. IntechOpen*. [Internet]. 2025. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1005877>
- Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015;2015:461524. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/461524>
- Alhussain AH, Alquwayi WA, Alkuwaiti YAA, Almehainy AM, Alkhathami AA. Applications of Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation techniques in cancer diagnosis: A review. *Int J Health Sci* [Internet]. 2019;3(S1):336-51. Disponible en: <https://doi.org/10.53730/ijhs.v3ns1.15214>

12. Balciuniene J, Ning Y, Lazarus HM, et al. Cancer cytogenetics in a genomics world: Wedding the old with the new. *Blood Rev* [Internet]. 2024;66:101209. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101209>
13. Nath J, Johnson KL. A Review of Fluorescence in Situ Hybridization (FISH): Current Status and Future Prospects. *Biotech Histochem* [Internet]. 2000;75(2):54-78. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10520290009064150>
14. Marina AM. Fluorescence in situ hybridization (FISH). En: Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ, editores. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* [Internet]. 4.a ed. Wiley; 2017. p. 717-831. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781119061199.ch16>
15. Ha J, Cho H, Lee TG, et al. Cytogenetic testing by fluorescence in situ hybridization is improved by plasma cell sorting in multiple myeloma. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):8287. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11676-w>
16. Davé BJ, Sanger WG. Genomic microarray technologies for the cytogenetics laboratory. En: *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* [Internet]. Wiley; 2017. p. 903-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781119061199.ch18>
17. Heller MJ. DNA Microarray Technology: Devices, Systems, and Applications. *Annu Rev Biomed Eng* [Internet]. 2002;4:129-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153438>
18. Bumgarner R. Overview of DNA Microarrays: Types, Applications, and Their Future. *Curr Protoc Mol Biol* [Internet]. 2013;101(1):22.1.1-22.1.11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101>
19. Wang Y, Liehr T. The Need for a Concert of Cytogenomic Methods in Chromosomic Research and Diagnostics. *Genes* [Internet]. 2025;16(5):533. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes16050533>
20. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2019;33:1851-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z>
21. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol* [Internet]. 2021;82(11):801-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012>
22. Cheng C, Fei Z, Xiao P. Methods to improve the accuracy of next-generation sequencing. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2023;11:982111. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.982111>
23. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35(7):588-606. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005>
24. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology* [Internet]. 2023;12(7):997. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biology12070997>
25. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017;141(11):1544-57. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/>

arpa.2016-0501-RA

26. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol* [Internet]. 2018;122(1):e59. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpmb.59>
27. Dey SK. Technological Advances in Cancer Cytogenetics. *Genetics*. IntechOpen [Internet]. 2024. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1008240>
28. Gerding WM, Tembrink M, Nilius-Eliliwi V, et al. Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/ MDS patients. *Int J Cancer* [Internet]. 2022;150(12):1998-2011. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.33942>
29. Barseghyan H, Eisenreich D, Lindt E, et al. Optical Genome Mapping as a Potential Routine Clinical Diagnostic Method. *Genes* [Internet]. 2024;15(3):342. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes15030342>
30. Schrauwen I, Rajendran Y, Acharya A, et al. Optical genome mapping unveils hidden structural variants in neurodevelopmental disorders. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):11239. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62009-y>
31. Sahajpal NS, Mondal AK, Fee T, et al. Clinical Validation and Diagnostic Utility of Optical Genome Mapping in Prenatal Diagnostic Testing. *J Mol Diagn* [Internet]. 2023;25(4):234-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.01.006>
32. Zou YS, Klausner M, Ghabrial J, et al. A comprehensive approach to evaluate genetic abnormalities in multiple myeloma using optical genome mapping. *Blood Cancer J* [Internet]. 2024;14(1):78. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01059-x>
33. Kanagal-Shamanna R, Puiggros A, Granada I, et al. Integration of Optical Genome Mapping in the Cytogenomic and Molecular Work-Up of Hematological Malignancies: Expert Recommendations From the International Consortium for Optical Genome Mapping. *Am J Hematol* [Internet]. 2025;100(6):1029-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.27688>
34. Ballesta-Alcaraz L, Bernal M, Vilchez JR, et al. Application of Optical Genome Mapping for the Diagnosis and Risk Stratification of Myeloid and Lymphoid Malignancies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025;26(12):5763. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26125763>
35. Levy B, Baughn LB, Akkari Y, et al. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood Adv* [Internet]. 2023;7(7):1297-307. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007583>
36. Shim Y, Koo YK, Shin S, et al. Comparison of Optical Genome Mapping With Conventional Diagnostic Methods for Structural Variant Detection in Hematologic Malignancies. *Ann Lab Med* [Internet]. 2024;44(4):324-34. Disponible en: <https://doi.org/10.3343/alm.2023.0339>
37. Tsai MJM, Kao HJ, Chen HH, et al. Optical genome mapping with whole genome sequencing identifies complex chromosomal structural variations in acute leukemia. *Front Genet* [Internet]. 2025;16:1496847. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1496847>

38. Lestringant V, Guermouche-Flament H, Jimenez-Pocquet M, et al. Cytogenetics in the management of hematological malignancies: An overview of alternative technologies for cytogenetic characterization. *Curr Res Transl Med* [Internet]. 2024;72(3):103440. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2024.103440>
39. Toruner GA, Hu S, Loghavi S, et al. Clinical Utility of Optical Genome Mapping as an Additional Tool in a Standard Cytogenetic Workup in Hematological Malignancies. *Cancers* [Internet]. 2025;17(9):1436. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers17091436>
40. Singh G, Kamalja A, Patil R, et al. A comprehensive assessment of artificial intelligence applications for cancer diagnosis. *Artif Intell Rev* [Internet]. 2024;57(7):179. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10462-024-10783-6>
41. Maqsood K, Hagraas H, Zabet NR. An overview of artificial intelligence in the field of genomics. *Discov Artif Intell* [Internet]. 2024;4(1):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s44163-024-00103-w>
42. Jeziorski K, Olszewski R. Artificial Intelligence in Oncology. *Appl Sci* [Internet]. 2025;15(1):269. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/app15010269>
43. Walter W, Haferlach C, Nadarajah N, et al. How artificial intelligence might disrupt diagnostics in hematology in the near future. *Oncogene* [Internet]. 2021;40(25):4271-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01861-y>
44. Duong D, Solomon BD. Artificial intelligence in clinical genetics. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2025;33(3):281-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01782-w>
45. Zhou Y, Xu L, Zhang L, Shi D, Wu C, Wei R, et al. Enhancing chromosomal analysis efficiency through deep learning-based artificial intelligence graphic analysis. *Discov Appl Sci* [Internet]. 2024;6:299. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42452-024-05980-5>
46. Rosenblum LS, Holmes J, Taghiyev AF. The Emergence of Artificial Intelligence-Guided Karyotyping: A Review and Reflection. *Genes* [Internet]. 2025;16(6):685. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes16060685>
47. Felici A, Peduzzi G, Pellungrini R, Campa D. Artificial intelligence to predict cancer risk, are we there yet? A comprehensive review across cancer types. *Eur J Cancer* [Internet]. 2025;228:115716. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115716>
48. Macheka S, Ng PY, Ginsburg O, et al. Prospective evaluation of artificial intelligence (AI) applications for use in cancer pathways following diagnosis: a systematic review. *BMJ Oncol* [Internet]. 2024;3(1):e000255. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000255>
49. Shirazi AZ, Tofghi M, Gharavi A, Gomez GA. The Application of Artificial Intelligence to Cancer Research: A Comprehensive Guide. *Cancer Control* [Internet]. 2024;31:15330338241250324. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/15330338241250324>
50. Mani S, Lalani SR, Pammi M. Genomics and multiomics in the age of precision medicine. *Pediatr Res* [Internet]. 2025;97:1399-1410. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04021-0>
51. Zack M, Stupichev DN, Moore AJ, et al. AI and

- Multi-Omics in Pharmacogenomics: A New Era of Precision Medicine. *Mayo Clin Proc Digit Health* [Internet]. 2025;3(3):100246. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcpdig.2025.100246>
52. Shao Y, Lv X, Ying S, Guo Q. Artificial Intelligence-Driven Precision Medicine: Multi-Omics and Spatial Multi-Omics Approaches in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Front Biosci-Landmark* [Internet]. 2024;29(12):404. Disponible en: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2912404>
 53. Kioroglou D, Gil-Redondo R, Embade N, et al. Multi-omic integration sets the path for early prevention strategies on healthy individuals. *Npj Genomic Med* [Internet]. 2025;10:35. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41525-025-00491-7>
 54. Raufaste-Cazavieille V, Santiago R, Droit A. Multi-omics analysis: Paving the path toward achieving precision medicine in cancer treatment and immuno-oncology. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2022;9:962743. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.962743>
 55. Ikwelle TA, Ihim AC, Ozuruoke DFN, et al. Multi-Omics Integration in Personalized Medicine: Advancing Laboratory Diagnostics and Precision Therapeutics in the Era of Individualized Healthcare. *J Drug Deliv Ther* [Internet]. 2025;15(5):132-42. Disponible en: <https://doi.org/10.22270/jddt.v15i5.7121>
 56. Molla G, Bitew M. Revolutionizing Personalized Medicine: Synergy with Multi-Omics Data generation, Main Hurdles, and Future Perspectives. *Biomedicines* [Internet]. 2024;12(12):2750. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122750>
 57. Mohr AE, Ortega-Santos CP, Whisner CM, et al. Navigating Challenges and Opportunities in Multi-Omics Integration for Personalized Healthcare. *Biomedicines* [Internet]. 2024;12(7):1496. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071496>
 58. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol* [Internet]. 2025;100(5):860-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.27625>