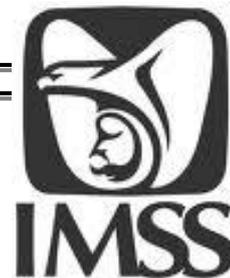




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

***TASA DE RESPUESTA DE MESILATO DE IMATINIB
EN PACIENTES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRÓNICA***

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. PEDRO ALEJANDRO ALVARADO PRADO

ASESOR:

DR. JORGE VELA OJEDA

MÉXICO D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Enseñanza en Salud
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza

Dr. Jorge Vela Ojeda
Profesor Titular del Curso de Hematología
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza

Dr. Pedro Alejandro Alvarado Prado
Médico Residente de 4° Año de Hematología
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN La Raza

No. definitivo de Protocolo
2011-3501-10

ÍNDICE

Tema	Página
Portada	1
Autorización de manuscrito	2
Índice	3
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y Métodos	14
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	28

TASA DE RESPUESTA DE MESILATO DE IMATINIB EN PACIENTES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRÓNICA.

OBJETIVO: Estimar la tasa de respuesta de mesilato de Imatinib en pacientes del Centro Medico Nacional “La Raza” con diagnóstico de Leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo en fase crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio ambispectivo, observacional, analítico y longitudinal, trabajando con los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 16 años sin distinción de sexo con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica en tratamiento con Imatinib como primera línea que hayan iniciado manejo de octubre 2007 a enero 2011, excluyéndose los sinergizados con interferon y embarazadas. Utilizando el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows se aplicaron estadísticos con medias y desviaciones estándar; descriptivas e inferencial con χ^2 y curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS: La respuesta al tratamiento a los 3 meses fue óptima en 29 (96.7%) pacientes, subóptima en 6 (20%) pacientes y con falla terapéutica en 6 (20%) pacientes; a los 12 meses 17 (56.7%) pacientes continuaron con respuesta óptima, 2 (6.7%) con respuesta subóptima y 11 (36.7%) presentaron falla terapéutica; por último a los 18 meses 10 (33.3%) pacientes siguieron con respuesta óptima, 6 (20%) subóptima y 11(36.7%) tuvieron falla al tratamiento. La supervivencia global se reportó en el 86.7% de los casos.

CONCLUSIONES: Las respuestas óptimas fueron inferiores a las reportadas en la literatura mundial. La tasa de respuesta óptima encontradas en nuestra población fue inferior a la reportada y se reprodujeron los porcentajes de supervivencia libre de progresión y global.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Mieloide Crónica, Filadelfia positivo, Imatinib, Respuesta al tratamiento.

RESPONSE RATE TO IMATINIB MESYLATE IN PATIENTS OF NATIONAL MEDICAL CENTER LA RAZA DIAGNOSED WITH PHILADELPHIA POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE.

OBJECTIVE: To estimate the response rate in patients with imatinib mesylate National Medical Center "La Raza" diagnosed with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia in chronic phase.

MATERIAL AND METHODS: We conducted an ambispectivo, observational, analytic and longitudinal study, working with the medical records of patients aged over 16 regardless of sex with a diagnosis of chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib as first line management which started in October 2007 to January 2011. We excluded patients who were treated with interferon as a treatment synergized and also to pregnant women. For this study we used the statistical program SPSS version 18 for Windows, and applying statistical analysis means and standard deviations as well as descriptive and inferential analysis with χ^2 and Kaplan-Meier.

RESULTS: The response to treatment at 3 months was optimal response in 29 (96.7%) patients, suboptimal response in 6 (20%) patients with treatment failure in 6 (20%) patients at 12 months 17 (56.7%) patients continued optimal response, 2 (6.7%) with suboptimal response and 11 (36.7%) had treatment failure, and finally at 18 months 10 (33.3%) patients remained on optimal response, 6 (20%) suboptimal response and 11 (36.7%) had treatment failure. Overall survival was reported in 86.7% of cases.

CONCLUSIONS: The best response rates were lower than those reported in the literature. The optimal response rate found in our population was lower than reported in research and reproduced rates of progression-free survival and overall survival.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia, Philadelphia positive, Imatinib, response to treatment.

ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad de las células troncales pluripotenciales que se caracteriza por anemia, granulocitosis sanguínea extrema e inmadurez, todo ello secundario a una alteración clonal de las células tallo hematopoyéticas con incremento en la proliferación de elementos mieloides en cualquier etapa de diferenciación.

Trastorno mieloproliferativo crónico, inicialmente descrito en 1845 por Jhon Hughes Bennett en Edimburgo y Rudolf Virchow quienes lograron identificar el carácter neoplásico de la enfermedad y acuñaron el nombre de Leucemia; sin embargo, fue hasta 1960 cuando los citogenetistas Peter Nowel y David Hungerford identificaron una anomalía en un cromosoma del grupo G, el cual es resultado de una mutación que afecta la célula tallo hematopoyética, producto de una translocación entre los cromosomas 9 y 22 en más del 90% de los pacientes, involucrando un brazo largo claramente acortado de uno de los cromosomas del par 22 y denominado Cromosoma Filadelfia (t9;22) (q34, q11). Se genera un gen de fusión denominado Breaking Clouster Region / Gen de Abelson (BCR/ABL).¹ Su frecuencia es semejante en todo el mundo con una incidencia anual de 1.6 casos por 100,000 adultos con una relación masculino - femenino de 1.4 - 1.²

La Leucemia Mieloide Crónica es caracterizada por dos fases clínicas distintas: en la primera llamada Fase Crónica (FC) encontramos una proliferación de células mieloides que muestran un rango de maduración

completa, en donde son diagnosticados alrededor del 90% de los casos, eventualmente decrece en su diferenciación iniciando así una etapa avanzada llamada Fase Acelerada y Crisis Blástica.²

El tratamiento para pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica se desarrolló lentamente a partir de 1865, originalmente con el uso de arsénicos, conocidos desde hace más de 2000 años en la India por su efecto antineoplásico ofreciendo exclusivamente control sintomático. A principios de 1920 la radiación esplénica mostró mejoría sintomática; en 1959 se introduce el Busulfán logrando un control efectivo en la cuenta leucocitaria y así permaneció por una década hasta que se inició tratamiento con Hidroxiurea, siendo ésta la primera intervención con una posible prolongación en la supervivencia y adecuada tolerancia.³ Un asentamiento importante en la historia del tratamiento de LMC se alcanzó a mediados de 1970, cuando el grupo de estudio de Seattle reportó la desaparición del cromosoma Filadelfia (Ph) en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células tallo, convirtiéndose en 1990 la indicación más frecuente para trasplante, reportando los primeros casos de cura de la enfermedad; poco después se conoció que el interferón alfa inducía respuestas citogenéticas completas durables y mejoría en la supervivencia.⁴

En 1992 Alexander Levitzki, químico biólogo Israelí propuso el uso de inhibidores de ABL para tratar leucemias derivadas de estos oncogenes, sintetizando Imatinib, denominado inicialmente GCP57148B y que revolucionaría el tratamiento de LMC. Ante el escepticismo, se realizaron estudios de manera progresiva en 1990 ya que se desconocía la especificidad

para inhibir la actividad de tirosin cinasa de células de LMC. Una vez documentada dicha selectividad se iniciaron estudios clínicos fase 1 y 2 en pacientes resistentes a interferón alfa en 1998. El nuevo agente formulado para administración oral se denominó STI571, el cual indujo respuestas citogenéticas completas en una proporción importante de pacientes y con toxicidad limitada; posteriormente se realizaron ensayos clínicos fase 2 en varias ciudades confirmando los primeros resultados publicados. Fue entonces que se realizó el estudio International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) diseñado para comparar de manera prospectiva la administración de Mesilato Delmatinib (MI) 400 mg diarios contra la combinación de Citarabina e Interferón-alfa en pacientes en fase crónica de la enfermedad sin tratamiento previo.⁵

En recientes actualizaciones el estudio IRIS ha demostrado la superioridad y seguridad de MI en relación a Interferón-alfa y Citarabina. Con base en los resultados obtenidos en este estudio y actualizaciones a 8 años, el MI es actualmente recomendado como terapia de primera línea en pacientes con LMC en FC. En este estudio se aleatorizaron 553 pacientes para recibir MI como primera línea versus Interferón con citarabina y fueron evaluadas las respuestas citogenéticas, las respuestas moleculares, la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), la Supervivencia Global (SG), la progresión a Fase Acelerada y Crisis Blástica así como discontinuación y efectos adversos graves. A 8 años de seguimiento, un total de 304 (55%) pacientes continúan en tratamiento con MI y 45% lo han discontinuado, de los cuales 6% fueron por

razones de seguridad, 16% por respuestas no satisfactorias, 3% por trasplante de células tallo, 3% por muerte y 17% por casusas diversas.⁶

Aun no se han identificado eventos adversos graves a largo plazo, notificándose una SLE a 8 años es de 81% y supervivencia libre de progresión de un 92%. Se estima que la SG es de 85% y de 93% cuando se incluyeron únicamente las muertes relacionadas a LMC. Sobrevino 1 progresión a crisis blástica y 2 muertes por enfermedad no relacionada con porcentajes anuales de 0.9%, 0.5%, 0%, 0% y 0.4% a los 4, 5, 6, 7 y 8 años de inicio de tratamiento respectivamente. De los pacientes que alcanzaron Remisión Citogenética Completa (RCC) únicamente 15 pacientes (3%) progresaron a crisis blástica y fase acelerada. El numero de transcrito BCR-ABL fue monitorizado en 98%, entre éstos el número de Respuestas Moleculares Mayores (RMM) incrementó de 24% a los 6 meses a 39% a los 12 meses y a 86% en reciente actualización. Ninguno de los pacientes que documentaron RMM a los 12 meses tuvo progresión.⁶

Para establecer la relación entre una Remisión Citogenética temprana y respuestas subsecuentes a 8 años de tratamiento con MI, se comparó la incidencia acumulativa de RCC estables alcanzadas contra la probabilidad de desarrollar un evento adverso de acuerdo a los resultados de remisiones citogenéticas a los 3, 6, 12 y 18 meses. Pacientes con Remisión Citogenética menor (RCm) a los 3 meses así como aquellos con Remisión Citogenética Parcial (RCP) a los 6 y 12 meses fueron más susceptibles de alcanzar una respuesta estable que desarrollar un evento adverso, entre los pacientes con

menos de una RCC a los 18 meses la posibilidad de desarrollar un evento adverso fue comparable con la probabilidad de alcanzar una RCC estable.⁷

Ha pasado cerca de una década desde la introducción en la práctica clínica del primer inhibidor de tirosin cinasa, modificado radicalmente el tratamiento y llevando a cambios importantes en el manejo global de LMC.⁸ En la actualidad existen otros fármacos clasificados como inhibidores de tirosin cinasa los cuales han sido probados en ensayos clínicos y registrados como parte del tratamiento para LMC dentro los que destacan Nilotinib y Dasatinib en pacientes resistentes o intolerantes a MI.⁹⁻¹⁰

Nilotinib es uno de los inhibidores de tirosin cinasa de segunda generación, molécula pequeña que se caracteriza por tener actividad 30 veces más potente que MI en modelos preclínicos debido a su mayor selectividad por la molécula ABL con uso en pacientes resistentes o intolerantes a MI y que debido a su baja toxicidad y tasa de respuesta favorable en FC temprana se ha considerado una fuerte opción para terapia de primera línea.¹¹⁻¹²

Dasatinib, una molécula estructuralmente no relacionada a MI a pesar de su actividad como inhibidor de tirosin cinasa, ha documentado una potencia 325 veces mayor comparada con Imatinib respecto a la inhibición in vitro del desarrollo de células que expresan BCR-ABL y actualmente es considerada una de las principales opciones terapéuticas de segunda línea.¹³

Dado que la mayoría de los pacientes lograron una RCC con MI, el logro de Respuesta Molecular se ha convertido en el punto final de las estrategias contra la LMC y ha llevado a la redefinición de los objetivos terapéuticos. El ensayo IRIS mostró una reducción de los niveles de transcripción de BCR-ABL por 3 o más registros por debajo de un valor de referencia estándar de correlación con la supervivencia libre de progresión. Además, un estudio informó que el logro de una RMM dentro de los primeros 12 meses de la terapia es un factor predictivo de remisión citogenética duradera.⁴ Sin embargo, debido a la falta de consistencia en los niveles de referencia de BCR-ABL, se han armonizado las metodologías para la medición de diferentes transcripciones de BCR-ABL mediante el uso de un factor de conversión con la Escala Internacional (EI).¹⁴

Después de que un paciente ha logrado una respuesta citogenética completa, el estudio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) se debe realizar cada 3 meses y un análisis de rutina citogenético de médula ósea cada 12 meses. Esta última prueba podrá permitir la detección de la evolución clonal y anomalías cromosómicas que se producen en metafases normales.¹⁴

La duración óptima del tratamiento con Imatinib se desconoce. La recomendación actual es continuar con el tratamiento indefinidamente a menos que el paciente experimente una toxicidad inaceptable o fracaso del tratamiento.¹⁵⁻¹⁶

No hay pruebas que apoyen el concepto de que MI se pueda interrumpir con seguridad, incluso después de que los niveles de transcripción llegaran a ser indetectables. La mayoría de los pacientes que han interrumpido el tratamiento han experimentado una recaída molecular o citogenética, incluso después de niveles no detectables de BCR-ABL durante largos períodos de tiempo.¹⁷ Rousselot y cols. informaron sobre 12 pacientes que interrumpieron tratamiento después de que MI logró mantener niveles indetectables de BCR-ABL durante 24 meses o más; 6 mantuvieron RT-PCR negativo después de una mediana de seguimiento de 18 meses (rango: 9-24 meses). De estos 12 pacientes, 10 habían sido tratados con interferón-alfa, lo que sugiere que el interferón-alfa con su efecto inmunomodulador puede dar cuenta de la respuesta molecular sostenida y prolongada observada al suspender la terapia. Se ha sugerido que las células progenitoras quiescentes en LMC son insensibles a Imatinib in vitro y que puede ser una de las causas de recaída posterior a la suspensión del tratamiento.¹⁸⁻¹⁹

Actualmente se cuenta con mayor experiencia en el tratamiento con Imatinib a largo plazo así como un mejor entendimiento de las causas y mecanismo de resistencia. Otros inhibidores de tirosin cinasa como Nilotinib y Dasatinib son utilizados en intolerancia o resistencia a MI. La eficacia y estabilidad en las respuestas con Imatinib aunado a la disponibilidad y potencia de los dos nuevos inhibidores han aumentado los estándares de satisfacción en las respuestas y pronóstico en el tratamiento con LMC liderando las metas terapéuticas a niveles más ambiciosos como lo son una supervivencia al 100% y una calidad de vida normal. Es por estas razones que la European Leukemia

Net decidió modificar las definiciones de la respuesta así como procedimientos estandarizados de monitoreo en el afán de optimizar y estandarizar el manejo de la Leucemia Mieloide Crónica.²⁰

En América Latina factores como limitaciones económicas, diferencias en la educación, disponibilidad de fármacos y pruebas de laboratorio pueden afectar la extensión con la que se siguen las recomendaciones.²¹ Si bien no se conocen con precisión, existen algunos datos que sugieren diferencias en la tasa de respuestas obtenidas en nuestra población así como el grado de toxicidad que nos obliga a la suspensión de tratamiento y la prevalencia de no adherencias.²²

En nuestro medio contamos con acceso a las distintas opciones terapéuticas y de monitoreo necesarias para un óptimo manejo, sin embargo no contamos con información acerca de la tasa de respuestas obtenidas y comportamiento en pacientes mexicanos para poder tomar decisiones terapéuticas enfocadas a la peculiaridad de nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo, observacional y analítico realizado en el Centro Medico Nacional La Raza, México, D.F., hospital de tercer nivel, que recibe pacientes de toda la Republica, principalmente del sureste de México. Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica en tratamiento con Mesilato de Imatinib como terapia de primera línea, estimando 35 pacientes tomando la base de datos del mismo Centro Medico.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos mayores de 16 años de edad, diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica de acuerdo a criterios del MD Anderson, tratamiento a base de Mesilato de Imatinib como primera línea y que hayan iniciado manejo con Imatinib de octubre 2007 a enero 2011. Se excluyeron a todos los pacientes que se encuentren sinergizados con interferón y mujeres embarazadas. El criterio de eliminación fue embarazo durante el estudio.

El seguimiento del paciente se perpetró posterior al inicio del fármaco con: biometría hemática completa.- realizando una toma de muestra de 5 ml de extracción sanguínea con una periodicidad de cada 2 semanas hasta documentarse una remisión hematológica; estudio citogenético.- el cual se llevó a cabo con toma extracción de medula ósea 5 ml mas 1 cm de heparina de 1000 US la cual fue procesada en laboratorio de genética Control Genético y postnatal así como en Quest Diagnostic con técnica de bandeado GTG, en un

periodo de tiempo de 3, 6, 12 meses o en su defecto hasta documentarse remisión citogenética posterior a ella se realizó monitoreo anual, analizándose como mínimo 20 metafases; monitoreo molecular se realizó por estudio de Reacción en cadena de la polimerasa de Transcripción Inversa (RT PCR) una vez alcanzada la remisión citogenética y subsecuentemente de manera trimestralmente obteniéndose para ella muestra sanguínea de 10 mL.. Dicho estudio fue procesado por laboratorio clínico MD molecular. Finalmente se ejecutó un análisis estadístico de los resultados obtenidos de acuerdo a las metas terapéuticas y criterios de respuesta óptima, respuesta subóptima y falla terapéutica de acuerdo a los criterios de Leukemia Net, así como estimación de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Los datos fueron almacenados en una base de datos realizada en el programa Excel de Microsoft Office 2010 para posteriormente ser amañados con en el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows. Se aplicaron estadísticos con medias, medianas y desviaciones estándar; descriptivas e inferencial con χ^2 y curvas de Kaplan Meier y análisis bivariado para los factores asociados al riesgo de progresión, supervivencia libre de progresión y supervivencia global y prueba ANOVA para conocer si existió diferencia de edad de acuerdo al grupo de riesgo.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes cuyas características se muestran en la Tabla 1. De esta población de estudio 19 (63.3%) pacientes fueron del sexo masculino y 11 (36.7%) del sexo femenino (Figura 1). La distribución por grupo de edad tuvo la mayor proporción en el grupo de 51 a 61 y más años (Figura 2); con una mediana de edad de 50.5 años, un rango de 24 a 78 años, media de 50.4 (DE 13.41) años; así mismo, y una media de 49.84 (DE 15.03) años para hombres y 51.36 (DE 10.66) años para mujeres, sin mostrar diferencia significativa ($p=0.77$) (Figura 3).

En cuanto al Riesgo de Sokal para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad, 7 (23.3%) de los pacientes tuvieron riesgo bajo, 10 (33.3%) intermedio y 13 (43.3%) alto. Las medias de edad de acuerdo al grupo de riesgo fueron: riesgo bajo: 40.71 (DE 10.86) años, riesgo intermedio 54.33 (DE 15.4) años, riesgo alto 52.42 (DE 12.25) años; se realizó prueba ANOVA para conocer si existió diferencia de edad de acuerdo al grupo de riesgo obteniéndose estadístico $F=2.47$ ($p=0.105$) (Figuras 4 y 5).

Se midió la respuesta al tratamiento encontrándose que a los 3 meses, 29 (96.7%) pacientes tuvieron respuesta óptima; a los 6 meses 18 (60%) pacientes obtuvieron respuesta óptima, 6 (20%) respuesta subóptima y 6(20%) tuvieron falla terapéutica; así mismo, a los 12 meses 17 (56.7%) pacientes continuaron con respuesta óptima, 2 (6.7%) con respuesta subóptima y 11 (36.7%) estuvieron en falla terapéutica; por último a los 18 meses 10 (33.3%)

pacientes siguieron con respuesta óptima, 6 (20%) subóptima y 11(36.7%) tuvieron falla al tratamiento (Figuras 6 a 9).

De acuerdo al tiempo en que se inicio tratamiento, a 14 (46.7%) de los pacientes se les inicio antes de un mes, 3 (10%) de 1 a menos de 2 meses, 4 (13.3%) de 2 a menos de 3 meses, 5 (16.7%) de 3 a menos de 4 meses y únicamente a 4 (13.3%) pacientes se les inicio tratamiento después 4 meses posteriores a la realización del cariotipo (Figura 10).

Ocurrieron 4 (13.3%) defunciones, 2 (50%) en mujeres y 2 (50%) hombres, todos fueron mayores de 50 años, las mujeres murieron a los 13 y 6 meses de seguimiento y ambos hombres fallecieron a los 3 meses de seguimiento (Figura 11).

La tabla 2 muestra el análisis bivariado para los factores asociados al riesgo de progresión, se incluyeron sexo, edad, grupo de riesgo y tiempo de inicio del tratamiento, no obteniéndose significancia estadística en ninguna de ellas; sin embargo consideramos que lo anterior se debió al tamaño de muestra tan pequeño que obtuvimos y a que solo 3 de 30 pacientes progresaron, esto puede decirlo porque, como puede observarse en los intervalos de confianza, la magnitud del problema es amplia en todas las variables y, si bien es cierto, los intervalos atraviesan la unidad, podemos ver claramente que significan más riesgo que protección.

En la tabla 3 tenemos el análisis bivariado para los factores asociados a defunción, resultando estadísticamente significativa la progresión únicamente, con 16 veces más riesgo de morir en aquellos pacientes que progresaron comparados con los que no progresaron ($p=0.001$), consideramos que esto ocurrió debido al problema del tamaño de muestra.

En las figuras 12 a 15 observamos las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión y supervivencia global, ambas calculadas en general y por sexo.

DISCUSIÓN

En este estudio llevamos a cabo una estimación de la tasa de respuesta obtenida en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Filadelfia positivo en fase crónica bajo tratamiento con Mesilato de Imatinib como primera línea terapéutica en pacientes del Centro Médico Nacional “La Raza”, considerado a nivel nacional e internacional uno de los Hospitales con mayor afluencia de pacientes con dicho diagnóstico.²¹

Dentro de las características de la población estudiada, encontramos que la mediana de edad así como la relación de sexo masculino - femenino es semejante a lo reportado en la literatura mundial pero con diferencia importante en el grupo de riesgo, encontrándose que nuestra población fue clasificada de riesgo alto en su mayoría.¹ Este fenómeno puede ser atribuible al diagnóstico tardío, lo cual responde a diversas causas considerando el retraso en la búsqueda de atención médica una de las principales.²¹

En los resultados obtenidos en esta investigación, tanto la tasa de respuesta hematológica completa a los tres meses como la tasa de respuesta citogenética completa a los seis meses fueron similares a lo reportado en la literatura mundial, alcanzando respuestas óptimas en 96.7% y 60% respectivamente.³ Sin embargo, es notable en los resultados el deterioro progresivo en el mantenimiento de las metas terapéuticas, encontrando a los 12 meses una tasa de respuesta óptima inferior a lo reportado en otras investigaciones publicadas.⁶ Este resultado es consecuencia de la disminución

encontrada en las remisiones citogenéticas completas. Por otra parte, la tasa de respuesta óptima a los 18 meses fue inferior a lo reportado en la literatura mundial; desenlace derivado del bajo porcentaje de respuestas moleculares mayores encontradas, conduciendo a tasa de falla a tratamiento 26% mayor a la reportada por otras investigaciones.¹⁰ En este punto sospechamos que el estado clínico en que se encuentran los pacientes al momento del diagnóstico es uno de los factores responsables de este resultado, mermando así la tasa de respuesta terapéutica.

Si bien se logró establecer una relación de mayor respuestas subóptimas y falla a tratamiento en pacientes de riesgo alto, en el análisis bivariado para los factores asociados al riesgo de progresión en el que se incluyeron sexo, edad, grupo de riesgo y tiempo de inicio del tratamiento, no se obtuvo significancia estadística, consideramos que lo anterior se debió al tamaño de muestra pequeño que obtuvimos, ya que solo 3 de 30 pacientes progresaron, esto podemos decirlo porque, como puede observarse en los intervalos de confianza, la magnitud del problema es amplia en todas las variables, y si bien es cierto, los intervalos atraviesan la unidad, podemos ver claramente que significan más riesgo que protección. Sin embargo en el análisis bivariado para los factores asociados a defunción, resultado estadísticamente significativa la progresión, con 16 veces más riesgo de morir en aquellos pacientes que progresaron comparados con los que no progresaron ($p=0.001$).¹²

Uno de los factores descritos como asociados a mala respuesta terapéutica es el apego a tratamiento. Este dato fue indagado en esta investigación mediante el reporte de asistencia mensual al abastecimiento de medicamento; no se documentaron inasistencias lo cual sugiere que por lo menos en nuestro estudio no puede describirse como factor asociado, dando mayor peso causal a las razones previamente definidas.

La supervivencia libre de progresión y supervivencia global reportadas en la literatura mundial es a 19 meses de seguimiento, en nuestro caso se reproducen los mismo porcentajes a los 18 meses de iniciado tratamiento.⁶

CONCLUSIONES

La tasa de respuestas óptimas encontradas en nuestra población fue inferior a la reportada en la literatura mundial y se reprodujo la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Destaca en nuestros pacientes un mayor índice de la categoría de riesgo alto, condicionando un mayor porcentaje de respuestas subóptimas y fallas terapéuticas.

Se requiere de una muestra mayor de pacientes para mejorar la significancia de los resultados y conclusiones más certeras.

La respuesta terapéutica se vera beneficiada con programas que favorezcan la detección temprana de la enfermedad que se reflejara en un riesgo menor de progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. *Hematology* 2008:418.
2. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. *Williams Hematology* 6^a Ed. McGraw-Hill. Págs.1085-1123.
3. Deininger MW. Milestones and Monitoring in patients with CML Treated with Imatinib. *Hematology* 2008:219-426.
4. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learnt? *Blood*. 2010-08-301341.
5. V Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the Imatinib era. *Blood* 2007;110:2828-2837.
6. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, Hatfield AK, Mone M, Filian J, Reynolds J, Gathmann I, Larson RA, Druker BJ. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *ASH 2009*. Poster I-148.
7. Hugues TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Rudoltz MS, Mone M, Wehrle E, Modur V, Goldman JM, Radich JP. Long-term prognostic significance of early molecular response to Imatinib in

- newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood*. 2010-03-273979.
8. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, Cortes J. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors(TKI): long-term follow-up. *Blood* 2009;114(20):4361-4368.
 9. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2260-2270.
 10. Yasuyuki D, Shinya K, Eishi A, Tomoko N, Keiko H, Yoshihide F, Taira M. Comparison of Imatinib, dasatinib, nilotinib and INNO-406 in imatinib-resistant cell lines. [Leukemia Research](#) 2008; 32:980-983.
 11. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome_{positive} chronic myelogenous leukemia in chronic phase following Imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540-3546.

12. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, Capucci A, Cedrone M, Fava C, Intermesoli T, Cambrin G, Stagno F, Tiribelli M, Amabile M, Luatti S, Poerio A, SOverini S, Testoni N, Martinelli G, Alimena G, Pane F, Saglio G, Baccarani M. Nilotinib for the frontline treatment of Ph₊ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;114(24):4933-4938.
13. Shah NP, Dong WK, Kantarjian H, Rousselot P, Dorlhiac LP, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Muller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A. A Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to Imatinib. *Haematologica*. 2010;95:232-240.
14. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*.2009;27(35):6041-6051.
15. Mauro MJ, Druker BJ, Maziarz RT. Divergent clinical outcome in two CML patients who discontinued Imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk Research*. 2004;28(1):S71–S73.

16. Carella AM. Interferon- α is able to maintain complete molecular remission induced by Imatinib after its discontinuation. *Leukemia* 2008;22:1090–1091.
17. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, Snyder DS, Sawyers CL, Arber DA, Slovak ML, Forman SJ. Persistence of malignant Hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following Imatinib mesylate. *Blood* 2003;101(12):4701-4707.
18. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of Imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood* 2004;104:2204–2205.
19. Verma D, Kantarjian H, Jain N, Cortes J. Sustained complete molecular response after Imatinib discontinuation in a patient with chronic myeloid leukemia not previously exposed to interferon alpha. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7):1399–1402.
20. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac LP, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury J, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus. A Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3204-3212.
21. Cortes J, De Souza C, Ayala M, Bendit I, Best C, Enrico A, Hamerschlak N, Pagnano K, Pasquini R, Meillon L. Current patient

management of chronic myeloid leukemia in Latin America. *Cancer* 2010;116(21):4991-5000.

22. Noens L, Van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I. Prevalence, determinants, and outcomes of non adherence to Imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113(22):5401-5411.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados.

Variable	N	%
Sexo		
• Masculino	19	63.3
• Femenino	11	36.7
Grupo de edad		
• 30 años o menos	3	10.0
• 31 a 40 años	6	20.0
• 41 a 50 años	6	20.0
• 51 a 60 años	8	26.7
• 61 años y más	7	23.3
Grupo de riesgo		
• Bajo	7	23.3
• Intermedio	10	33.3
• Alto	13	43.3
Respuesta a los 3 meses		
• Óptima	29	96.7
• Falla	1	3.3
Respuesta a los 6 meses		
• Óptima	18	60.0
• Subóptima	6	20.0
• Falla	6	20.0
Respuesta a los 12 meses		
• Óptima	17	56.7
• Subóptima	2	6.7
• Falla	11	36.7
Respuesta a los 18 meses		

• Óptima	10	33.3
• Subóptima	6	20.0
• Falla	11	36.7

Tiempo en que se inicio tratamiento posterior al cariotipo

• 30 días o menos	14	46.7
• 31 a 60 días	3	10.0
• 61 a 90 días	4	13.3
• 91 a 120 días	5	16.7
• 121 días o más	4	13.3

Defunciones

• Si	4	13.3
• No	26	86.7

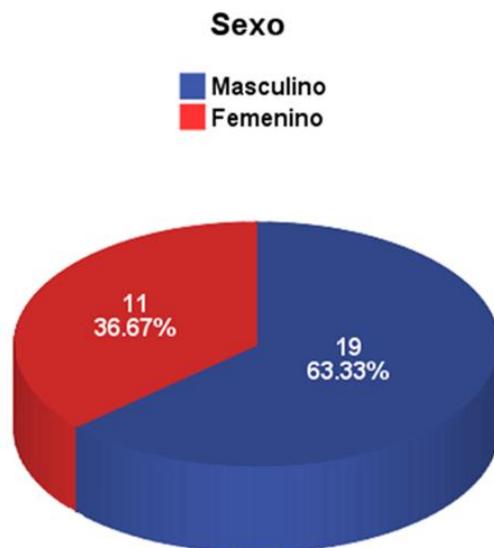


Figura 1. Distribución por sexo de los pacientes estudiados.

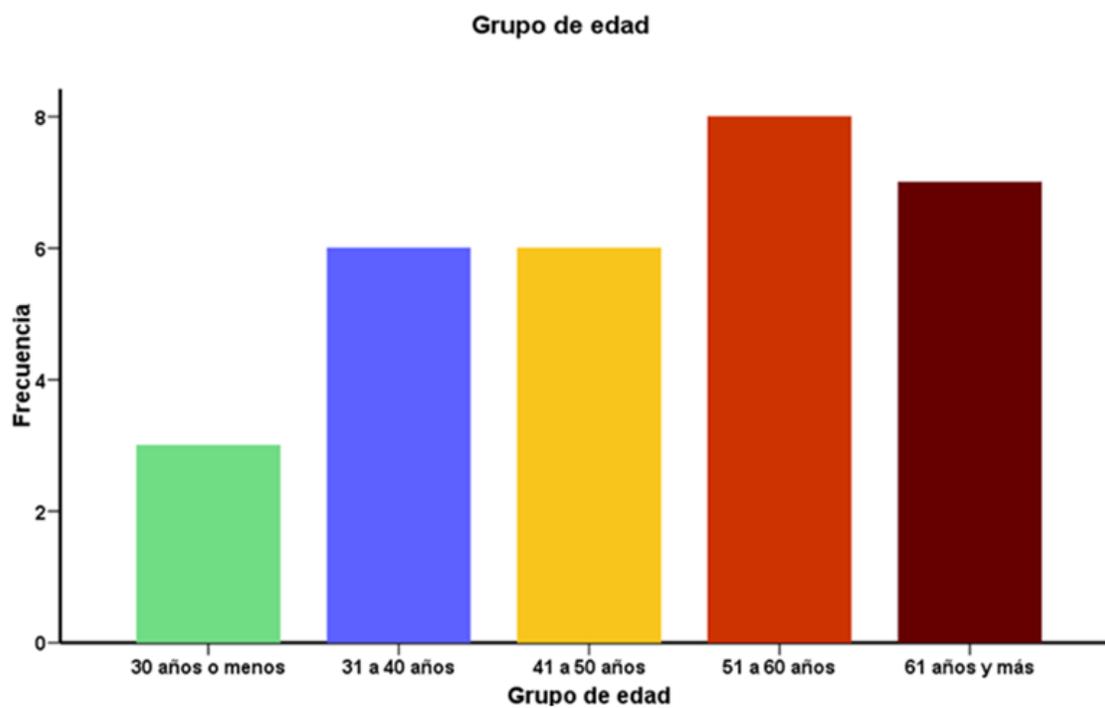


Figura 2. Distribución por grupo de edad de los pacientes estudiados.

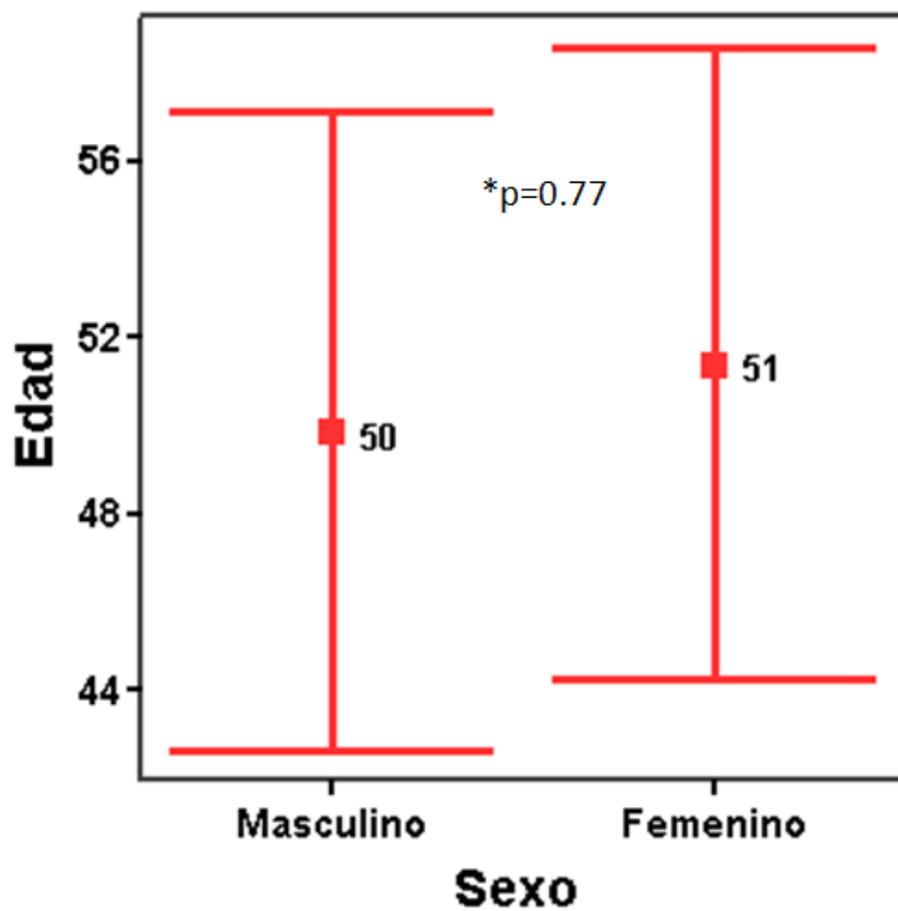


Figura 3. Media de edad \pm IC_{95%}, de acuerdo a sexo. *Valor de p obtenido mediante prueba t de student.

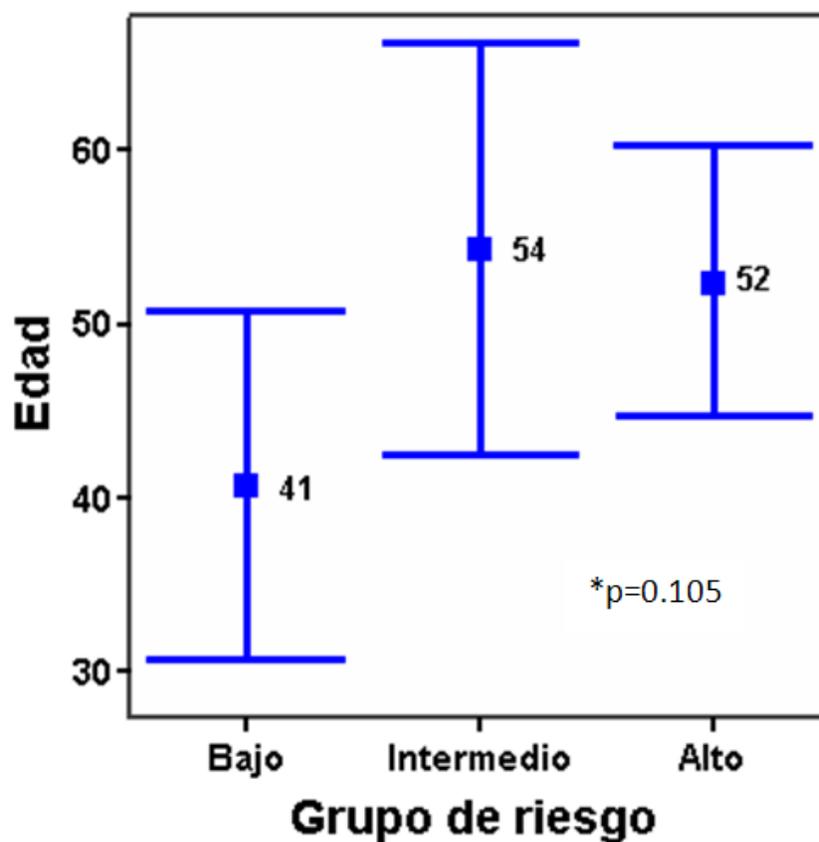


Figura 4. Medias de edad \pm IC_{95%}, de acuerdo a grupo de riesgo. *Valor de p obtenido mediante ANOVA.

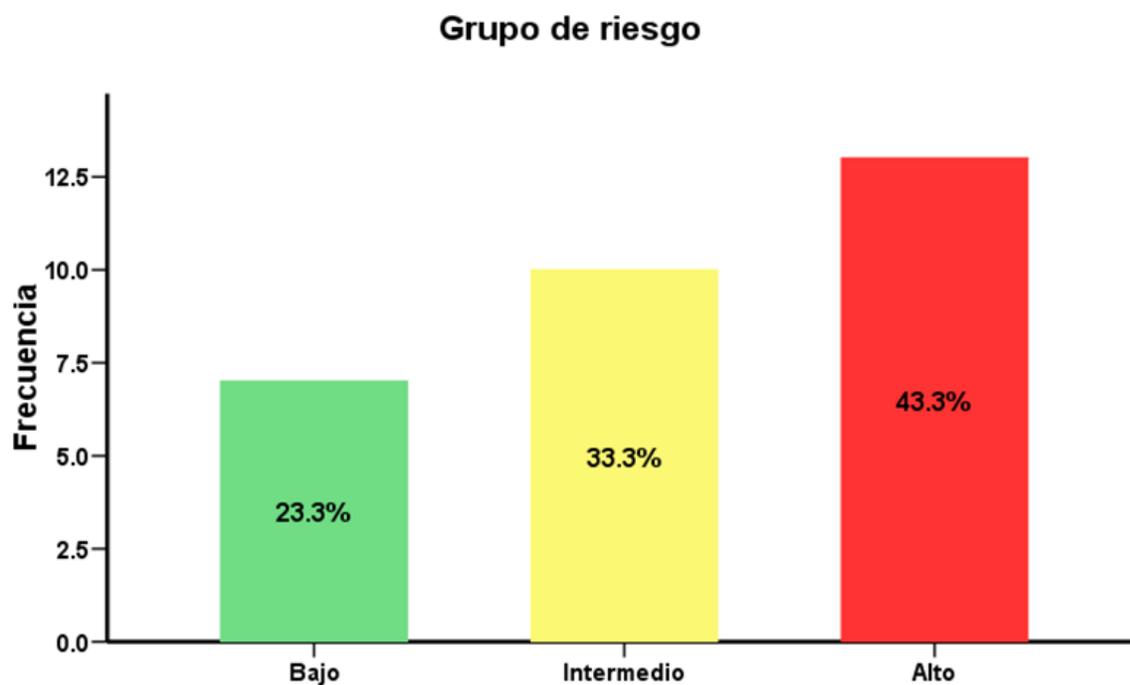


Figura 5. Distribución por grupo de riesgo de los pacientes estudiados.

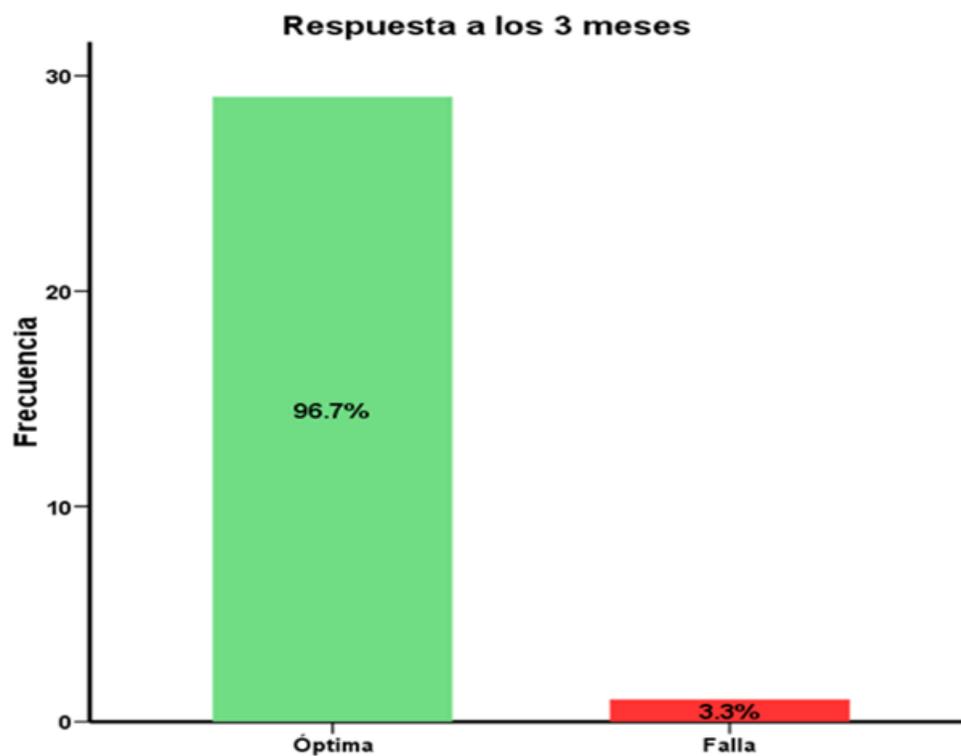


Figura 6. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta terapéutica a los 3 meses.

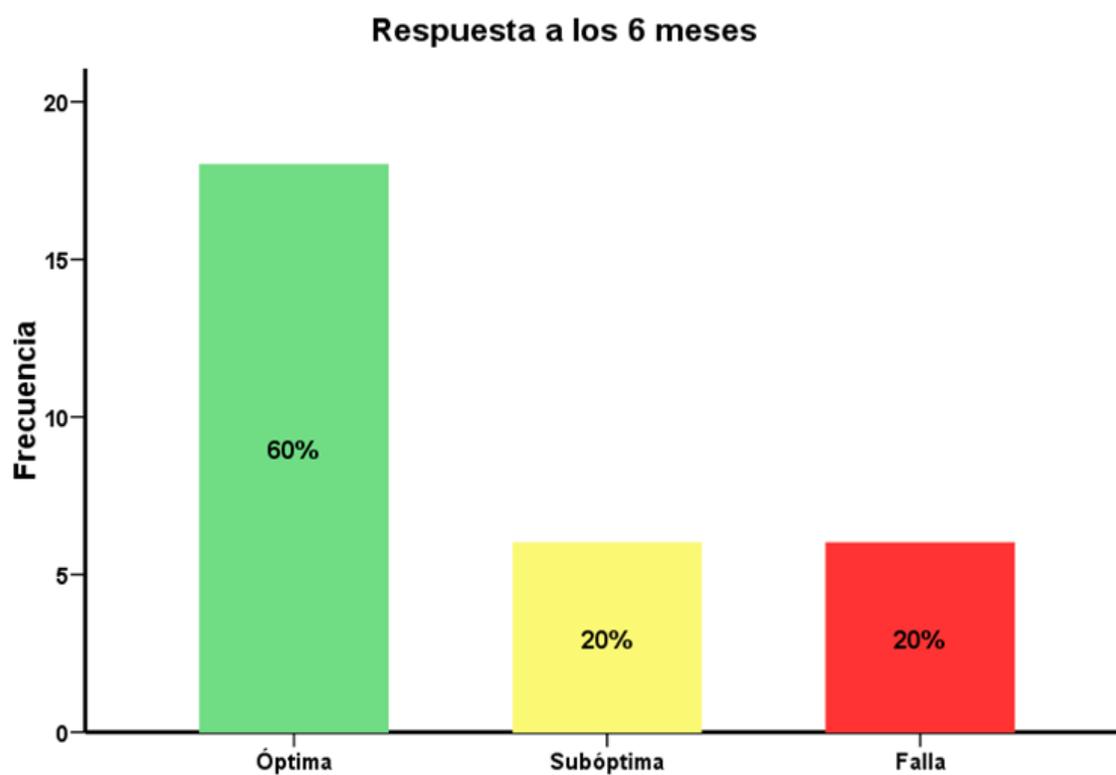


Figura 7. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta terapéutica a los 6 meses.

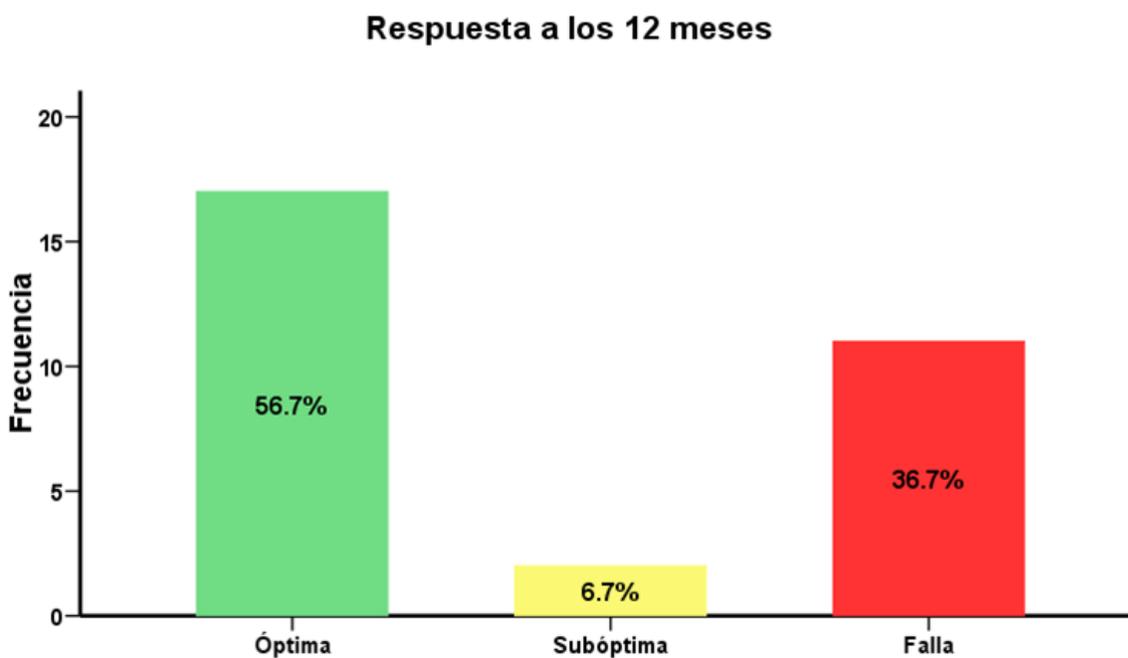


Figura 8. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta terapéutica a los 12 meses.

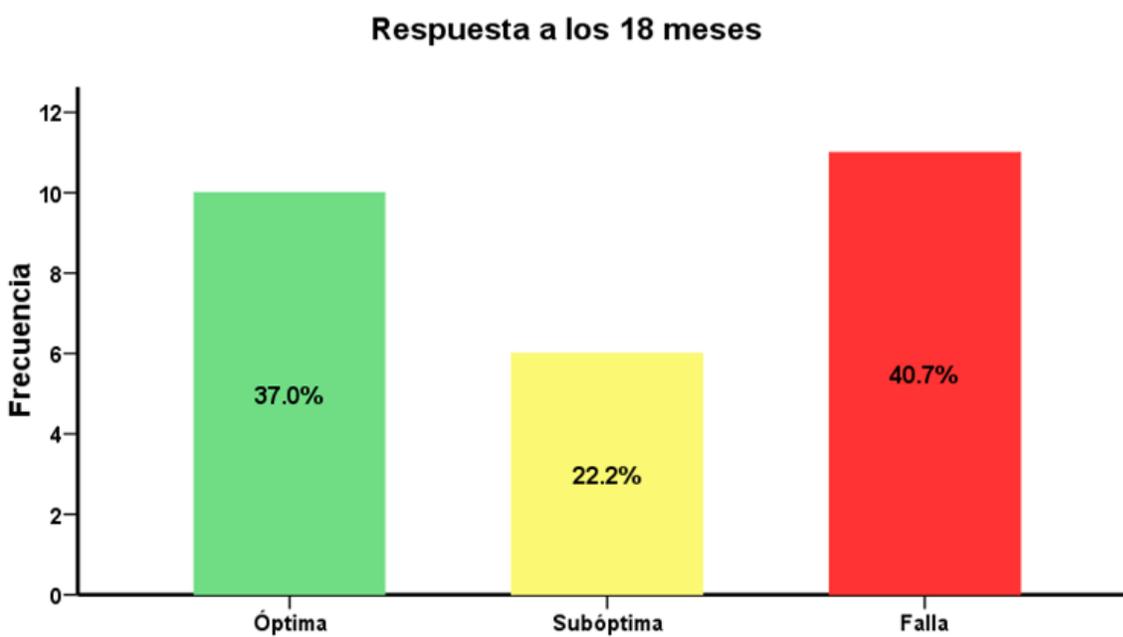


Figura 9. Distribución de los pacientes de acuerdo a la respuesta terapéutica a los 18 meses.

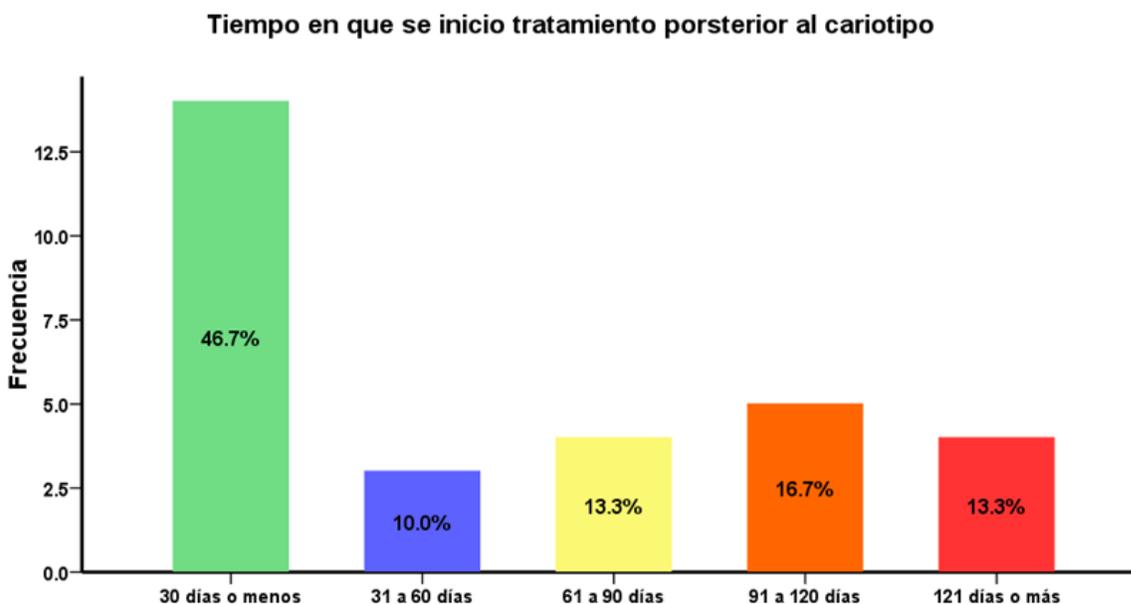


Figura 10. Distribución de los pacientes de acuerdo al tiempo en que se inicio el tratamiento.

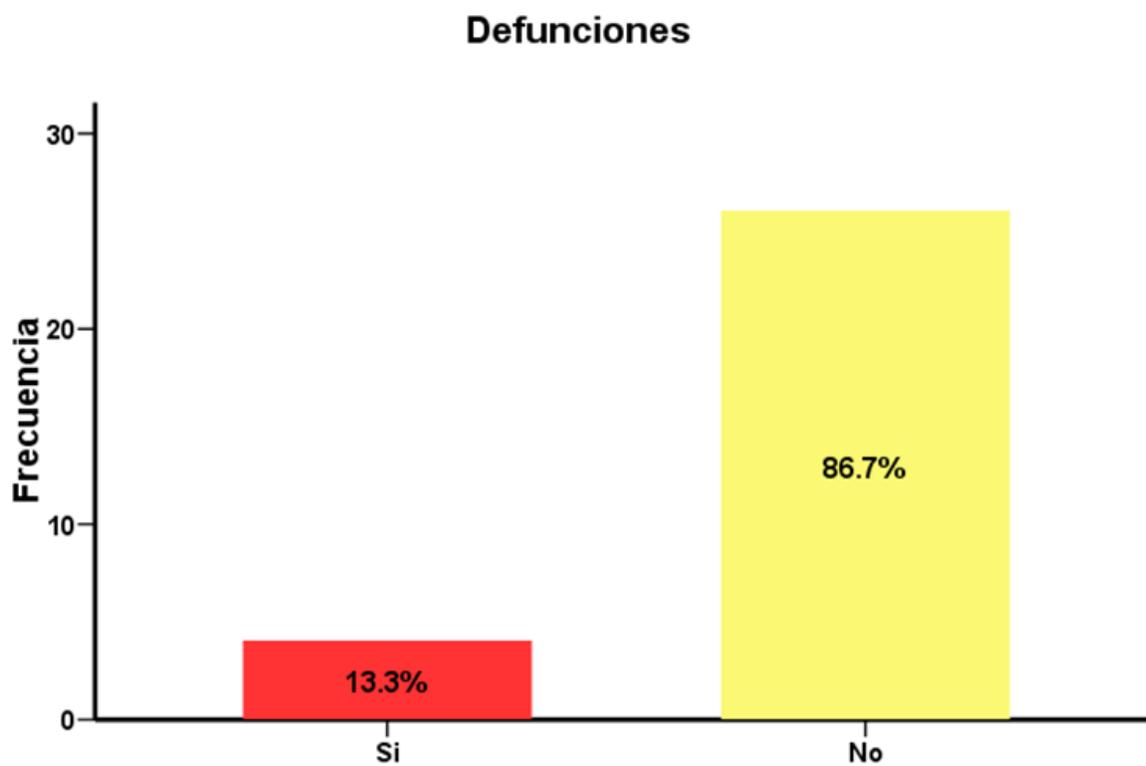


Figura 11. Defunciones en los pacientes estudiados.

Tabla 2. Análisis bivariado. Factores de riesgo asociados a progresión.

Variable	Progresión		RR	IC 95%	p*
	Si	No			
Sexo					
Masculino	1	18	1		0.53
Femenino	2	9	3.45	0.35-33.87	
Edad					
50 o menos años	1	14	1		0.9
51 años o más	2	13	2.0	0.20-19.78	
Grupo de riesgo					
Bajo	1	6	1		0.89
Intermedio	1	9	0.7	0.05-9.41	
Alto	1	12	0.54	0.04-7.36	
Tiempo en que se inicio tratamiento posterior al cariotipo					
3 meses	1	20	1		0.21
Más de 3 meses	2	7	4.67	0.48-46.17	

*Valores calculados mediante prueba exacta de

Fisher

Tabla 3. Análisis bivariado. Factores de riesgo asociados a defunción.

Variable	Defunción		RR	IC 95%	p*
	Si	No			
Sexo					
Masculino	2	17	1		0.61
Femenino	2	9	1.73	0.28-10.60	
Edad					
50 o menos años	1	14	1		0.6
51 años o más	3	12	3.0	0.35-26.68	
Grupo de riesgo					
Bajo	1	6	1		0.93
Intermedio	1	9	0.7	0.05-9.41	
Alto	2	11	1.08	0.12-9.89	
Tiempo en que se inicio tratamiento posterior al cariotipo					
3 meses	2	19	1		0.56
Más de 3 meses	2	7	2.33	0.39-14.08	
Progresión					
No	1	26	1		0.001
No	3	0	16.33	3.29-80.92	

*Valores calculados con prueba exacta de Fisher.

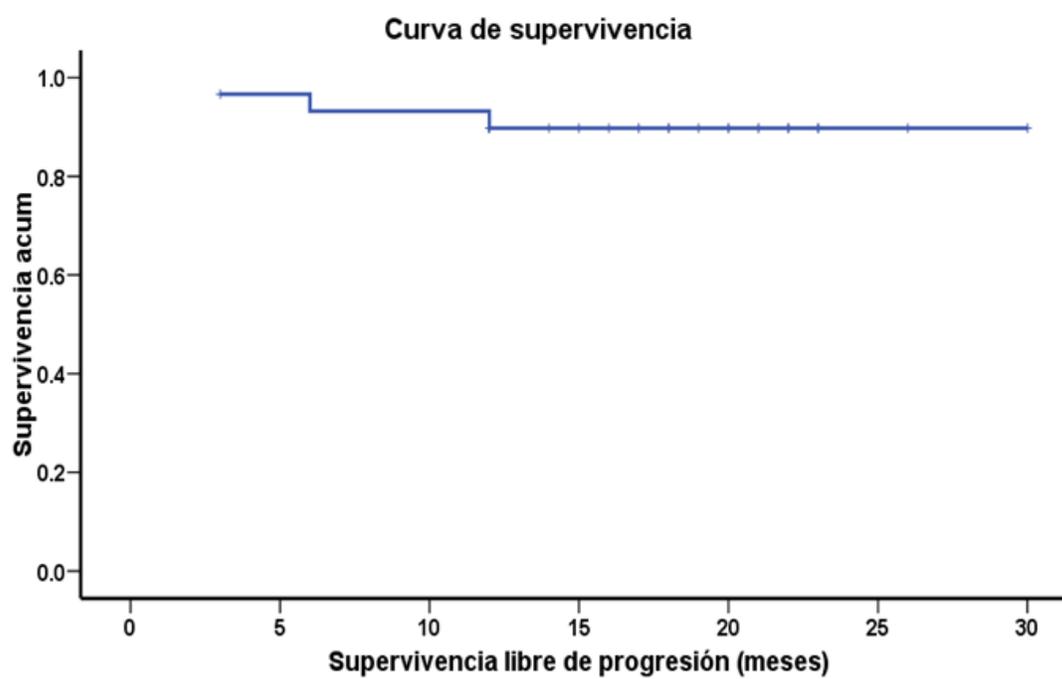


Figura 12. Función de supervivencia acumulada (libre de progresión) a través del tiempo de seguimiento. Las probabilidades fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier.

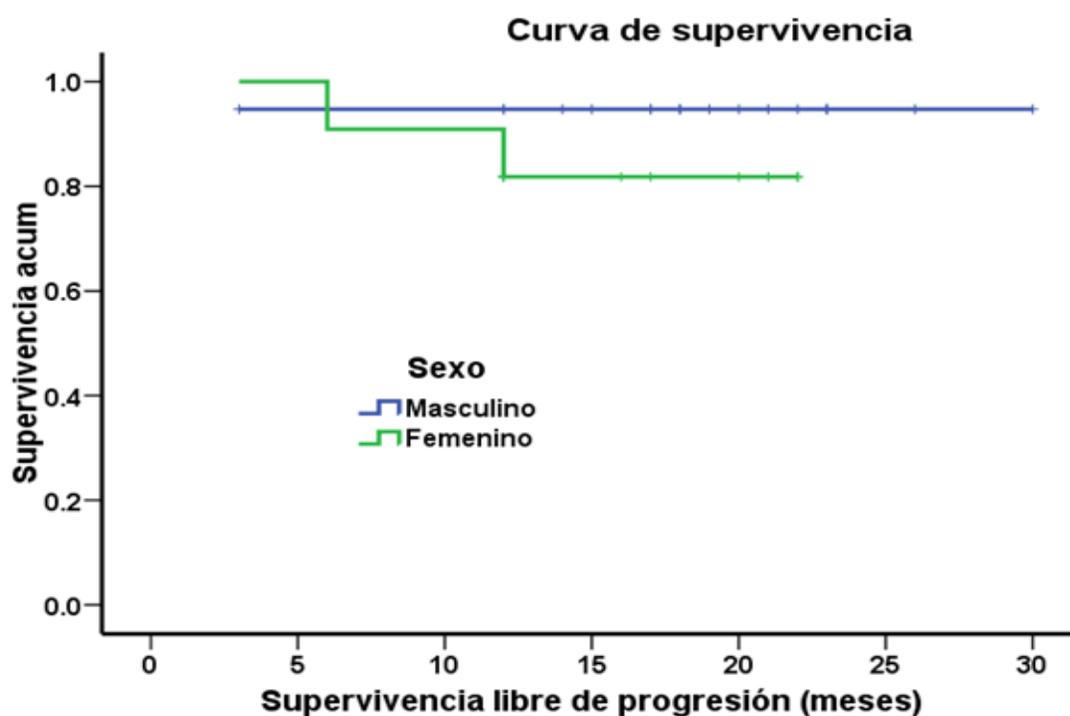


Figura 13. Función de supervivencia acumulada (libre de progresión), de acuerdo a sexo a través del tiempo de seguimiento. Las probabilidades fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier.

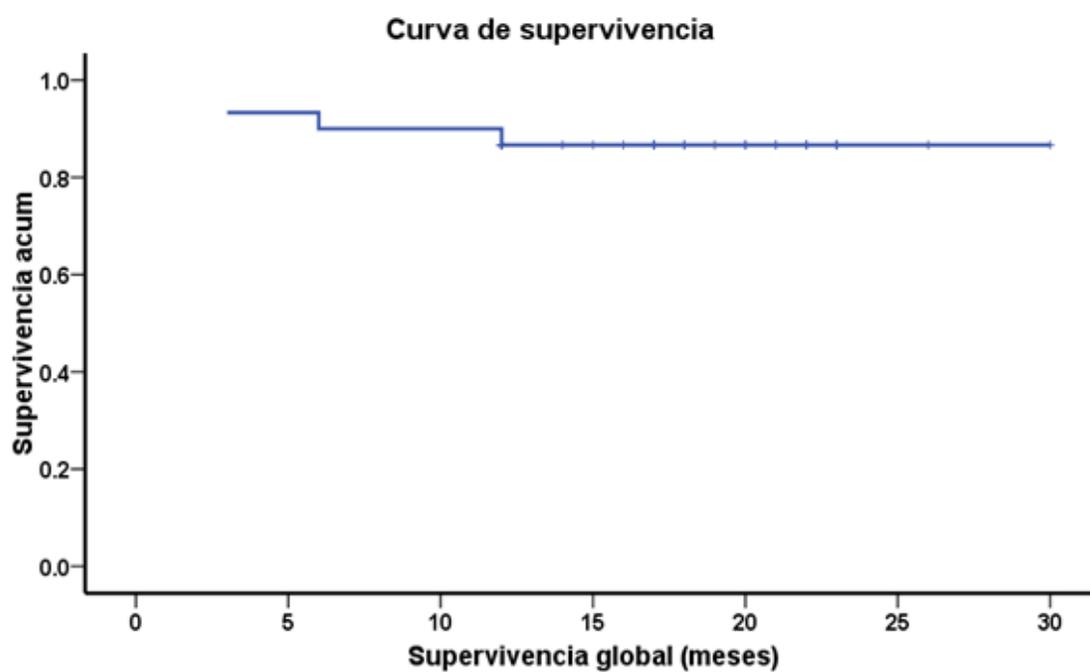


Figura 14. Función de supervivencia acumulada (global, sin defunción) a través del tiempo de seguimiento. Las probabilidades fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier.

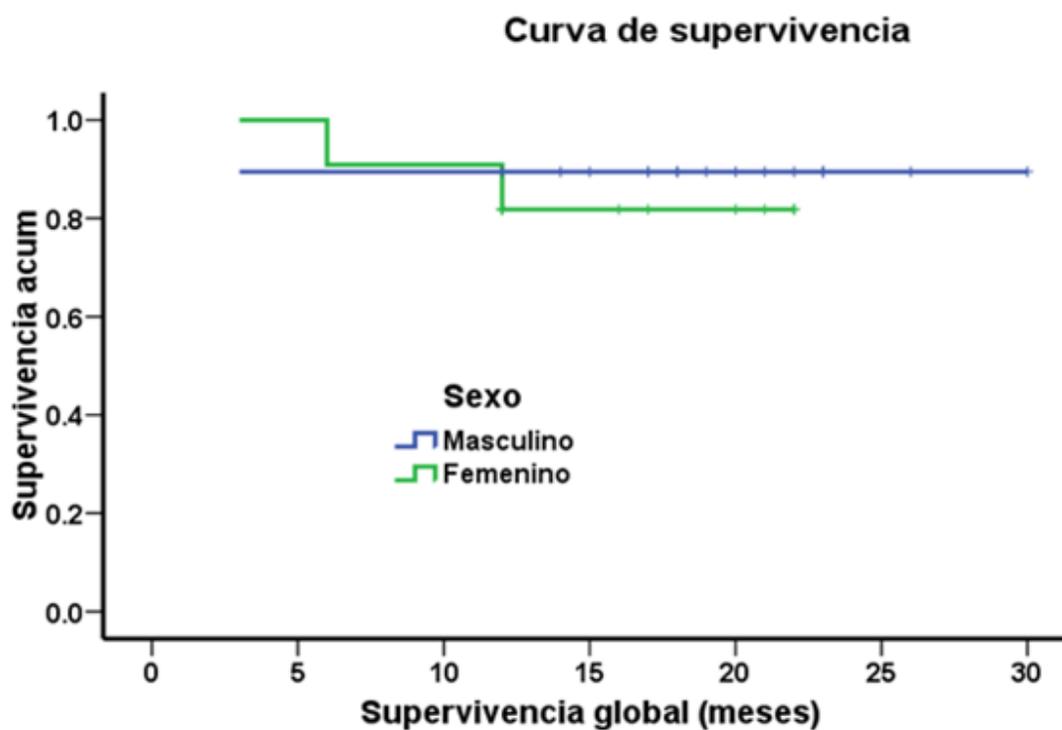


Figura 15. Función de supervivencia acumulada (global, sin defunción), de acuerdo a sexo a través del tiempo de seguimiento. Las probabilidades fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier.

