



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA
COMO PRIMERA Y SUBSECUENTES LÍNEAS DE MANEJO EN ADULTOS
CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI”**

TESIS

**PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

DR. HIRAM GALVÁN MERAZ

Residente de Tercer año de Hematología del HE CMN SXXI

TUTORA

DRA. NANCY DELGADO LÓPEZ

Médico Adscrito al Servicio de Hematología del HE CMN SXXI



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DEL 2023



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.

TÍTULO

“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA COMO PRIMERA Y SUBSECUENTES LÍNEAS DE MANEJO EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DOCTORA NANCY DELGADO LOPEZ
ASESOR MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. ENCARGADA DE LA CLÍNICA DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 22 de junio de 2023**

Doctor (a) NANCY DELGADO LOPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA COMO PRIMERA Y SUBSECUENTES LÍNEAS DE MANEJO EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-164

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1.-DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	GALVÁN MERAZ HIRAM 8991457962 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA HEMATOLOGÍA 509212106 drhiram79@hotmail.com
2.-DATOS DE ASESOR	
TUTOR PRINCIPAL	Dra. Nancy Delgado López. Matrícula: 11239433 Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología por la UNAM. Maestría en Ciencias (Instituto Politécnico Nacional). Médico adscrito al servicio de Hematología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Encargada de la clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda. Correo electrónico: deln8@hotmail.com Teléfono: 5556276900 Ext 21410
3.-DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA COMO PRIMERA Y SUBSECUENTES LÍNEAS DE MANEJO EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Número de Páginas	72
AÑO	2023
NÚMERO DE REGISTRO	

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Gracias Infinitas a Dios por haberme escogido para desarrollar tan noble profesión como lo es la medicina y en especial la Hematología por abrirme los ojos y poner las señales indicadas en mi vida para llegar hasta aquí.

A ti hermosa madre que siempre fuiste un ejemplo de vida y fortaleza, que debo la vida, la fortaleza y muchas de mis virtudes y que si alguien merece este reconocimiento eres tú, por ti es que soy, lo que soy ahora y unas líneas no son suficientes para expresar mi agradecimiento eterno a ti mi gran amiga, maestra y guía, hasta el cielo esto es para ti.

A mis maestros en especial a la Doctora Nancy Delgado por su paciencia y apoyo infinito a mi persona, sus enseñanzas y ejemplo los llevare siempre en mi actuar para mis pacientes, a la Doctora Margarita Contreras que en su afán de enseñarme se prometió a ella misma llevarme a este punto de culminación, gracias a mi gran Maestro y amigo el Doctor Fernando Pérez Rocha a quien la vida no me permitió darle las gracias de frente. Por confiar en mi cuando nadie más lo hizo que me defendió muchas veces incluso de sus amigos y compañeros, el que me brindo un hombro en mis peores momentos vividos durante la residencia, él siempre tuvo mano firme para corregirme y una mano amiga cuando se necesitó Maestro hasta el cielo mi agradecimiento eterno.

A mis amigos que siempre estuvieron ahí en las buenas y malas, así como a mis hermanitos Hematólogos Carolina Calderón y Abenamar Méndez con quien compartí alimentos en los días más duro y nos motivábamos unos a otros para seguir gracias. Alejandra Rojas Y María de la Cerda que siempre me impulsaron para conseguir esto

Y Timothy John Ryder quien ha sido pieza clave para por fin culminar con este trabajo quien me motivo a seguir haciendo las cosas y por fin poder disfrutar a plenitud de este esfuerzo que parecía quedarse en el tintero gracias

ÍNDICE DE CONTENIDO

Parte	Página
Título	2
Identificación de los investigadores	3
Agradecimientos y dedicatoria	4
Índice de contenido	5
Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
Lista de tablas	8
Lista de figuras	9
Resumen	10
Abstract	12
Marco Teórico / conceptual	14
Planteamiento del problema	30
Justificación	31
Pregunta de investigación	31
Hipótesis	32
Objetivos	33
Materiales y métodos	34
Consideraciones éticas	39
Recursos e infraestructura	40
Resultados	42
Discusión	52
Conclusiones	57
Bibliografía	58
Anexos	64

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
ASH	Sociedad Americana de Hematología
ATP	Adenosina Trifosfato
CrPh	Cromosoma Filadelfia
ELN	Europa Leukimia Net
EGFR	Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico
FDA	Asociación de Drogas y Alimentos de Estados Unidos
FGFR1	Receptor de Factor de Crecimiento Fibroblástico 1
FISH	Hibridación <i>in situ</i> Fluorescente
FC	Fase Crónica
FA	Fase Acelerada
FB	Fase Blástica
GDP	Difosfato de Guanosina
GTP	Trifosfato de Guanosina
IS	Escala Internacional
ISCN2005	Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana 2005
ITK	Inhibidor de Tirosina cinasa
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LMC Ph+	Leucemia Mieloide Crónica Filadelfia Positivo
MRD	Enfermedad Mínima Residual
Ph-	Filadelfia Negativo
PDGFB	Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas. Beta
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RT PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real
RC	Remisión Completa
RHC	Remisión Hematológica Completa
RCyC	Respuesta Citogenética Completa

RCyP	Respuesta Citogenética Parcial
RCyM	Respuesta Citogenética Menor
RM	Respuesta Molecular
RMM	Respuesta Molecular Mayor
RMP	Respuesta Molecular Profunda
RMT	Respuesta Molecular Temprana
TFR	Respuesta Fuera de Tratamiento
1L	Primera Línea de Tratamiento
2L	Segunda Línea de Tratamiento
3L	Tercera Línea de Tratamiento

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Respuestas de tratamiento con ITK(20)	20
Tabla 2	Definición, descripción y escalas de medida de las variables utilizadas en el estudio.	36
Tabla 3	Comparación de las características demográficas y clínicas basales de los pacientes con leucemia mieloide crónica.	44
Tabla 4	Comparación de frecuencias las características demográficas, clínicas basales y paraclínicas de los pacientes por tratamiento recibido.	45
Tabla 5	Comparación del tratamiento recibido entre grupos de pacientes.	47

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Frecuencias de cambio de terapia en pacientes con leucemia mieloide crónica.	42
Figura 2	Causas de cambio de terapia de primera y segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica.	43
Figura 3.	Comparación del riesgo entre pacientes con leucemia mieloide crónica con base en cuatro escalas de evaluación.	46
Figura 4	Comparación de frecuencias de respuesta a los tratamientos ofrecidos a pacientes con leucemia mieloide crónica.	49

RESUMEN

“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA COMO PRIMERA Y SUBSECUENTES LÍNEAS DE MANEJO EN ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

Antecedentes. La leucemia mieloide crónica es una patología tratable y con buena respuesta al tratamiento gracias al desarrollo de inhibidores de tirosina kinasa (ITK) que inhiben la proliferación celular y la angiogénesis de manera específica. Esto ha conducido a tasas altas de remisión que no se lograban antes de su uso.

Objetivo. Evaluar la respuesta al tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica del Centro Médico Nacional Siglo XXI como primera o subsecuentes líneas de tratamiento.

Metodología. Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo a partir de expedientes de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica atendidos y con seguimiento en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante enero 2011 a enero 2022. De los expedientes se extrajo la información de interés incluyendo clasificación de Hasford, clasificación de Sokal, EUTOS, exposición previa a interferón, respuesta citogenética a 6 meses – 1 año, respuesta molecular a 12 meses, respuesta molecular profunda, medicamento de primera, segunda y tercera línea y estatus final.

Resultados. Se incluyeron 154 pacientes con leucemia mieloide crónica de los cuales, 27% cambió de inhibidor y se trataron en una segunda (18%) o tercera línea (9%). Los cambios se debieron a fallas en el tratamiento, principalmente. Los tratamientos de segunda y tercera línea fueron nilotinib y dasatinib. La mediana de la edad en la primera línea fue 46 años; en la segunda 41 años y, en la tercera, 47. Los pacientes de primera línea exhibieron el menor tamaño del bazo. El 1.8 (imatinib), 3.8 (nilotinib) y 7.1 % (desatinib) de los pacientes recibieron trasplante de médula, respectivamente. Los tratamientos de seguimiento fueron más prolongados en la tercera línea de tratamiento. En la primera línea de tratamiento, las respuestas para RHC, RCyC, RMM y RMP fueron del 100, 85, 71 y 52%, respectivamente. De

los 14 pacientes con dasatinib como segunda línea, n=8 (57%) lograron RMP 4.5 log, n=2 (14%) RMM, n=2 (14%) RCytC, n=1 (7%) RHC y n=1 (7%) no presentó ninguna respuesta. Los pacientes en respuesta óptima (RMM+RMP) fueron el 71%. De los 27 pacientes que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento, n=15 (56%) lograron RMP 4.5, n=4 (15%) RMM, n=3 (11%) RCytC, n=1 (4%) RHC y n=4 (15%) no obtuvieron ninguna respuesta. Los pacientes con respuesta óptima (RMM + RMP) fueron el 71%. Diez pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento; de ellos 4 recibieron nilotinib De ellos, n=3 (75%) se debió a la intolerancia a dasatinib y n=1 (25%) por falla a dasatinib. Por otro lado, 6 pacientes recibieron dasatinib como tercera línea de tratamiento de los cuales n=5 (83%) se debió a falla a nilotinib como segunda línea y un paciente (17%) fue por intolerancia. De los 4 pacientes que recibieron nilotinib como tercera línea, n=2 (50%) obtuvieron RMP 4.5 y los otros 2 (50%) solo RHC. Y de los 6 pacientes que recibieron dasatinib como tercera línea, n=2 (33%) obtuvieron RMP 4.5 log, 2 (33%) RCytC, uno (17%) RHC y uno más, no obtuvo ningún grado de respuesta. De los 10 pacientes con tercera línea de tratamiento, solo lograron alotransplante 2 pacientes: uno con nilotinib y otro con dasatinib La supervivencia fue mayor al 92 % en las tres líneas de tratamiento y el tiempo medio global de seguimiento fue mayor a 10 años con nilotinib y dasatinib. EUTOS y ELTS identificaron mayor número de pacientes con riesgo alto (25 y 19%, respectivamente), comparados con el 7% con Sokal y el 4% con Hasford.

Conclusiones. El imatinib demostró similar efectividad que ITK como nilotinib y dasatinib en el tratamiento y supervivencia de pacientes con leucemia mieloide crónica, por lo que su uso es recomendado.

Palabras clave. Leucemia mieloide crónica, respuesta al tratamiento, imatinib, dasatinib, nilotinib.

ABSTRACT

“RESPONSE TO TREATMENT WITH TYROSINE KINASE INHIBITORS AS FIRST AND SUBSEQUENT LINES OF MANAGEMENT IN ADULTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AT THE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

Background. Chronic myeloid leukemia is a treatable disease with a good response to treatment thanks to the development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that specifically inhibit cell proliferation and angiogenesis. This has led to high remission rates that were not achieved prior to its use.

Objectives. To evaluate the response to treatment with imatinib, dasatinib, or nilotinib in adult patients with chronic myeloid leukemia from the Centro Médico Nacional Siglo XXI as first or subsequent lines of treatment.

Methodology. Observational, cross-sectional, descriptive, retrospective study based on the records of adult patients with chronic myeloid leukemia treated and followed up at the Hematology Service of the Centro Médico Nacional Siglo XXI from January 2011 to January 2022. The information of interest was extracted from the records, including Hasford and Sokal classifications, EUTOS, prior interferon exposure, cytogenetic response at 6 months - 1 year, and molecular response at 12 months, deep molecular response; first, second-, and third-lines drug and final status.

Results. A total of 154 patients with chronic myeloid leukemia were included, of whom 27% changed inhibitor and were treated in a second (18%) or third line (9%). The changes were due to treatment failures, mainly. Second-line and third-line treatments were nilotinib and dasatinib. The median age at first line was 46 years; in the second, 41 years and in the third, 47. First-line patients had the smallest spleen size. 1.8 (imatinib), 3.8 (nilotinib), and 7.1% (dasatinib) of patients received bone marrow transplantation, respectively. Follow-up treatments were longer in the third line of treatment. In the first line of treatment, the responses for CHR, CRyC, RMM and RMP were 100%, 85%, 71% and 52%, respectively. Of the 14 patients with dasatinib as second line, n=8 (57%) achieved PMR 4.5 log, n=2 (14%) MMR, n=2

(14%) CRytC, n=1 (7%) CHR and n= 1 (7%) had no response. The patients in optimal response (RMM+RMP) were 71%. Of the 27 patients who received nilotinib as second-line treatment, n=15 (56%) achieved PMR 4.5, n=4 (15%) MMR, n=3 (11%) CRytC, n=1 (4%) CHR and n=4 (15%) had no response. Patients with optimal response (RMM + RMP) were 71%. Ten patients received a third line of treatment; of these, 4 received nilotinib; from these, n=3 (75%) were due to intolerance to dasatinib and n=1 (25%) due to dasatinib failure. On the other hand, 6 patients received dasatinib as a third line of treatment, of which n=5 (83%) were due to failure of nilotinib as a second line and one patient (17%) was due to intolerance. Of the 4 patients who received nilotinib as third line, n=2 (50%) acquired RMP 4.5 and the other 2 (50%) only CHR. And of the 6 patients who received dasatinib as third line, n=2 (33%) obtained RMP 4.5 log, 2 (33%) CRytC, one (17%) RHC and one more did not obtain any degree of response. Of the 10 patients with third-line treatment, only 2 patients achieved allotransplantation: one with nilotinib and the other with dasatinib. Survival was greater than 92% in all three lines of treatment and the overall median follow-up time was greater than 10 years with nilotinib and dasatinib. EUTOS and ELTS identified a greater number of patients with high risk (25 and 19%, respectively), compared with 7% with Sokal and 4% with Hasford.

Conclusions. Imatinib demonstrated similar effectiveness to TKIs such as nilotinib and dasatinib in the treatment and survival of patients with chronic myeloid leukemia, so its use is recommended.

Keywords. Chronic myeloid leukemia, response to treatment, imatinib, dasatinib, nilotinib.

MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología de la LMC

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mielo-proliferativa crónica clonal que se origina a partir de la célula madre pluri-potencial común de las tres series hematopoyéticas. Habitualmente presenta el cromosoma Filadelfia (Ph) y el reordenamiento del gen BCR-ABL1, reflejo de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. El gen de fusión BCR-ABL1 es el responsable de la patogénesis de la enfermedad y su actividad tirosina cinasa, constitutivamente aumentada, es esencial en la capacidad de la transformación hematopoyética leucémica(1).

La LMC representa del 15 al 20 % del total de las leucemias. La incidencia mundial se estima entre 1 y 2 casos por 100 000 habitantes por año y son diagnosticados entre 3 500 y 5000 nuevos casos a nivel global anualmente. En Europa se estima una incidencia anual de 1.2 casos por 100 000 habitantes; España, Francia e Inglaterra tienen tasas de 0.8 casos por 100 000 habitantes cada uno, mientras que Estados Unidos informa una incidencia de 1.8. En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, Europa presenta 250 000 pacientes y Estados Unidos de América 70 000. La mayor incidencia por edades es entre 30 y 40 años y, la edad media de aparición es 57 años; en Asia y África la media del diagnóstico está por debajo de los 50 años. El sexo masculino tiene un discreto predominio sobre el femenino, y alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico(2,3).

Fisiopatología de la LMC

La LMC es un padecimiento hematológico asociado, estrechamente, con anomalías cromosómicas. Más del 95% de los pacientes con LMC presentan el cromosoma Ph, el resto exhibe translocaciones complejas(4).

Cuando hablamos del cromosoma Ph, se trata del cromosoma 22 acortado, resultado de la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)]. Este re-arreglo implica la adición de segmentos en el sentido 3' del gen ABL1, ubicado en el cromosoma 9q34, a segmentos 5' del gen BCR, que a su vez se localiza en el cromosoma 22q11. Con ello se produce un gen híbrido que se denomina BCR-ABL1 y que se transcribe en un ARN mensajero quimérico(5).

El gen ABL1 normal en los humanos es homólogo al oncogen v-Abl1. El oncogen v-Abl1 se observa en el virus de la leucemia murina de Abelson, codifica para una proteína cinasa de tirosina no receptora. El oncogen muestra regiones implicadas en la función cinasa de la tirosina y en la unión con otras proteínas. También, tiene señales de localización nuclear, sitios de unión al ADN y sitios de transporte nuclear que le permiten oscilar tanto en el citoplasma como en el núcleo; además, puede asociarse con la cromatina(3,6,7). Las funciones celulares de Abl1 se relacionan con la apoptosis en respuesta a la radiación ionizante y a los inductores de daño al ADN. Este tipo de agentes pueden generar actividad cinasa de Abl1 en el núcleo y, por tanto, en el citoplasma se activan las señales pro-apoptóticas inducidas por p73, proteína análoga a p53. Las funciones antes descritas indican que Abl1 es un agente que regula el ciclo celular en respuesta al daño y el estrés genotóxico(3,8).

El gen BCR codifica para una proteína ubicua con actividad serina-treonina cinasa, cuyo único sustrato que se ha identificado es la proteína Bap1. La proteína Bap1 forma parte de la familia de las proteínas reguladoras del ciclo celular. La región central de Bcr contiene una región que estimula el intercambio de GTP por GDP; mientras que el extremo carboxilo terminal presenta actividad GTPasa para Rac (parte de la superfamilia Ras), que regula la polimerización de la actina. Sin embargo, aunque Bcr podría ser un transductor de señales, su papel biológico verdadero no se ha identificado completamente, no obstante que su participación en las leucemias Ph+ parece ser de gran importancia(3,6).

La ruptura del gen ABL1 ocurre en cualquier sitio a lo largo de una longitud de 300 kb en su extremo 5'. Por el contrario, el gen BCR se rompe en tres regiones diferentes. El primer sitio se localiza en una región de 5.8 kb de longitud, entre los exones 12 y 16, que se llama región de ruptura mayor (M-bcr). Esa región codifica para una proteína de 210 kDa (p210Bcr-Abl1) que es característica en los pacientes con LMC y, además, aparece en un tercio de los pacientes que padecen leucemia linfoblástica aguda(9). La proteína p210Bcr-Abl1 se localiza preferentemente en el citoplasma, donde muestra una actividad incrementada y constitutiva tipo tirosina cinasa. Es esencial para la transformación maligna, debido a que puede modificar los mecanismos de proliferación celular, la apoptosis y la adhesión celular, eventos que conducen al fenotipo leucémico(10,11).

Para el caso de las alteraciones en la adhesión celular, cuando las células troncales hematopoyéticas se unen al estroma de la médula ósea, la proliferación celular se regula negativamente mediante la participación de integrinas, selectinas e inmunoglobulinas. Son particularmente importantes las β -integrinas que, al unirse a su receptor, podrían inhibir la proliferación de las células hematopoyéticas normales(12).

En la LMC se pueden observar anomalías en la expresión de las selectinas e integrinas. Las células progenitoras Ph⁺ se unen con menor afinidad al estroma en comparación con su contraparte normal; además, incrementan sus plegamientos en la membrana y aumentando por consiguiente la movilidad celular. Esto favorece la liberación de células inmaduras y anormales al torrente sanguíneo (9). Otro evento asociado con Bcr-Abl1 es el incremento de la actividad proliferativa de las células leucémicas. Esta actividad es mediada por múltiples vías de señalización que involucra la participación de proteínas tipo RAS y STAT, y la vía del PI3-cinasa(3). Tanto STAT como la vía del PI3-cinasa también están implicadas en los mecanismos de apoptosis, pues regulan la inhibición del gen pro-apoptótico BAD y la inducción del gen anti-apoptótico Bcl-xL, respectivamente. Bcr-Abl1 puede proteger de la apoptosis inducida por estrés mecánico y químico. Aunque los

mecanismos para ello aún no se comprenden por completo, Bcr-Abl1 bloquea la liberación del Citocromo C de la mitocondria e inhibe la activación de las caspasas(13,14). Además de alteraciones antes descritas, en la gran mayoría de pacientes con LMC se presentan cambios moleculares y citogenéticos relacionados con la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de un doble cromosoma Ph en las últimas fases de la LCM podría conducir al aumento en la expresión de la proteína Bcr-Abl1 y a los efectos que esto conlleva(3,13,15).

Tratamiento de la LMC con ITK

Con el tratamiento de la LMC se busca inducir las remisiones citogenéticas y moleculares(16). Por el contrario, el no tratamiento permite el progreso de la LMC, desde una fase crónica hasta la fase aguda o blástica(17). Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) tienen como blanco terapéutico a Bcr-Abl1 y se aprobaron por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la LMC a partir del 2001. Los ITKs son efectivos debido a que cambian el curso de la enfermedad drásticamente(18,19).

Los ITKs permiten el bloqueo de la unión del ATP a la tirosina cinasa Bcr-Abl1. A partir de ello, se inhiben las vías de señalización. Con esto, se lleva a la apoptosis en las patologías a partir del reordenamiento de BCR-ABL1, sin afectar a las células normales(20). En la actualidad se tienen disponibles una serie de medicamentos: nilotinib, dasatinib, imatinib, bosutinib y ponatinib. México dispone de todos ellos y su elección va a estar en función de variables tales como la accesibilidad, la toxicidad; las comorbilidades; la tolerancia en el paciente o el riesgo calculado de evolución, derivado de la estratificación del riesgo de Sokal o de Hasford(19).

El Imatinib se caracteriza por ser un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa de ABL1 y su derivado, la proteína quimérica Bcr-Abl1; además de otras cinasas como KIT y PDGFR15. El imatinib inhibe competitivamente el sitio de unión a la ATP y, entonces, bloquea selectivamente la proteína quimérica Bcr-Abl1(21–23). De esta

manera, imatinib inactiva la vía específica de la transducción de señales que se activa de manera anormal durante la transformación leucémica, en tanto las vías normales no se afectan. La dosis recomendada de imatinib en pacientes adultos con LMC en su fase crónica es de 400 mg/día; mientras que cuando ocurre la crisis blástica, la dosis es de 600 mg. En niños, para ambas fases se recomienda una dosis de 340 mg(20,24). El imatinib mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con LMC Ph+ al. En la mayoría de los casos, el imatinib es el tratamiento de primera línea en pacientes con LMC. No obstante ello, pronto se documentaron casos de pacientes con intolerancia al imatinib o bien, resistencia al mismo. Con la evidencia de resistencia a imatinib se empezaron a desarrollar fármacos más potentes y con acción sobre algunas mutaciones y vías de señalización alternas que son activadas por BCR-ABL1. Estos fármacos se denominaron ITKs de segunda generación. Entre ellos destacan dasatinib y nilotinib(20,23).

El Dasatinib es un inhibidor doble, pues actúa sobre la cinasa Bcr-Abl1 y las cinasas de la familia SRC. Se ha demostrado que el dasatinib es hasta 325 veces más potente que el imatinib en estudios *in vitro* y, además, muestra actividad contra a 14/15 mutaciones resistentes al imatinib(23). El dasatinib también inhibe otras cinasas como el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF β), el receptor c-KIT, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Es clínicamente destacable que el dasatinib pueda inhibir cinasas, como Lyn, de la familia SRC, pues éstas participan en el desarrollo de la resistencia a imatinib(20,23). La dosis de inicio de dasatinib recomendadas para LMC durante su fase crónica es de 100 mg, una vez al día. En la fase acelerada, la crisis blástica mieloide o linfoide, que se consideran fases avanzadas; o bien en el caso de leucemia linfoblástica aguda Ph+, la dosis recomendada es de 140 mg, una vez al día(20,23,25).

El Nilotinib tiene una potencia y selectividad 30 veces mayor que el imatinib(6,23). Al igual que el dasatinib puede inhibir a un amplio rango de mutaciones en BCR-ABL1, excepto la mutación T315I. Además, el nilotinib es activo contra cinasas como KIT, PDGFR y EphR(20,23). La dosis de Nilotinib que se recomienda en pacientes con LMC de reciente diagnóstico en la fase crónica es de 300 mg, dos veces al día; mientras que en los pacientes con LMC en las fases crónica o acelerada, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo es de 400 mg dos veces al día (26).

Las recomendaciones de tratamiento y respuesta a LMC actualmente se centran en la terapia de primera línea (1L) y segunda línea (2L). El tratamiento 1L suele ser un ITK de primera generación (imatinib) o de segunda generación (2G; nilotinib, dasatinib o bosutinib)(27). Después del inicio de la terapia 1L, los pacientes se monitorean periódicamente para analizar la respuesta molecular usando PCR para la transcripción BCR-ABL1 cada tres meses. El logro de BCR-ABL1 (IS) $\leq 10\%$ entre 3 y 6 meses después de comenzar la terapia se conoce como respuesta molecular temprana y se asocia con mejores resultados(28). Los pacientes con LMC pueden requerir un ITK 2L debido a la falta de respuesta o a la intolerancia al ITK 1L. La falta de respuesta a la dosis estándar 1L de imatinib se aborda mejor cambiando a un ITK de segunda generación(29).

En caso de resistencia y/o intolerancia a los ITK 2L, se puede utilizar cualquiera de los ITK restantes, aunque hay datos limitados, con frecuencia solo anecdóticos o series de casos para algunos de ellos. La elección de un ITK de tercera línea (3L) puede depender de las comorbilidades del paciente, los eventos adversos previos, los perfiles de mutación, las interacciones farmacológicas y los problemas de cumplimiento.

Ponatinib es un ITK de tercera generación (3G) aprobado para pacientes con LMC resistente a ≥ 2 ITK y para pacientes con mutación T315I. Asimismo, la omacetaxina, un inhibidor de la traducción de proteínas está disponible en los Estados Unidos para pacientes resistentes o intolerantes a ≥ 2 TKI, no se dirige al

dominio quinasa de BCR-ABL1. El trasplante alogénico de células madre sigue siendo una opción importante para pacientes con LMC en fase crónica con falla después de ≥ 2 ITK; así como para pacientes diagnosticados en fases avanzadas (FA/CB) o que progresaron desde una FC(27).

Respuesta al tratamiento con ITK

Para disminuir al máximo la posibilidad de progresiones a fases avanzadas, el paciente deberá alcanzar de manera progresiva las denominadas respuestas: hematológica completa, citogenética completa y molecular mayor. Las definiciones de dichas respuestas y sus respectivos grados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Respuestas de tratamiento con ITK(20)
<p>Respuesta hematológica completa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos $< 5\%$, desaparición de enfermedad extra-medular
<p>Respuesta citogenética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completa: ausencia de metafases Ph+ en cariotipo o $< 1\%$ de núcleos BCR-ABL1+ en FISH • Parcial: 1-35 % metafases Ph+ en cariotipo • Menor: 36-65 % metafases Ph+ en cariotipo • Mínima: 66-95 % metafases Ph+ en cariotipo • No respuesta citogenética: $> 95\%$ metafases Ph+ en cariotipo
<p>Respuesta molecular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor: $\leq 0.1\%$ de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS • RM grado 4: $\leq 0.01\%$ de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 10\ 000$ copias de ABL1 o $\geq 24\ 000$ copias de GUS • RM grado 4.5: $\leq 0.0032\%$ de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 32\ 000$ copias de ABL1 o $\geq 77\ 000$ copias de GUS

- RM grado 5: ≤ 0.001 % de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con $\geq 100\ 000$ copias de ABL1 o $\geq 240\ 000$ copias de GUS
- RM completa: clásicamente considerada como transcritos de BCR-ABL1 no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada. En las últimas recomendaciones de consenso de expertos se aconseja no utilizar este término e incluir las determinaciones indetectables que actualmente se conocen como respuesta molecular profunda RM4, RM4.5 o RM5, según las definiciones descritas anteriormente.

IS: escala internacional; FISH: 'fluorescence *in situ* hybridization'; RM: respuesta molecular

Supervivencia y pronóstico de los pacientes con LMC

Antes de introducir imatinib, la mayoría de los casos de LMC progresaban a la fase blástica y la muerte ocurría en menos de cinco años. Dado que los ITK han sido el tratamiento de primera línea para la LMC, la supervivencia a cinco años aumentó del 33 % a más del 90%; a diez años del 11 % al 84 % y la respuesta citogenética completa se produce entre el 70 % y el 90 % de los pacientes. Se espera que las personas con diagnóstico de LMC en fase crónica alcancen una esperanza de vida normal o casi normal(30).

El análisis citogenético de anomalías cromosómicas adicionales (ACA's), además de la translocación clásica, puede ser importante para obtener información pronóstica. Anteriormente, cualquier anomalía cromosómica adicional se consideraba un riesgo de progresión de la enfermedad, resistencia a los ITK, e incluso, peor pronóstico. Sin embargo, los estudios han demostrado que las anomalías cromosómicas adicionales únicas, incluida la trisomía 8, la pérdida de Y y una copia adicional del cromosoma Filadelfia, no afectan la supervivencia. La presencia de dos o más anomalías cromosómicas adicionales o de una sola

anomalía cromosómica adicional que involucren a i(17) (q10), o bien la pérdida de 7 o la delección de 7q y los reordenamientos de 3q26.2, son indicadores de un pronóstico precario(31).

El análisis mutacional BCR-ABL11 también puede afectar el pronóstico. La mutación T315I fue la primera mutación descubierta en asociación con el desarrollo de resistencia a los ITK. Se han aislado más de 100 mutaciones puntuales en el oncogén BCR-ABL11 en pacientes resistentes a imatinib. Estas mutaciones pueden influir en la planificación del tratamiento en pacientes resistentes al inhibidor tirosin cinasa de primera línea(32).

La evaluación del pronóstico en un futuro puede incluir la secuenciación de mutaciones que involucran genes cancerosos conocidos, como IKZF1, RUNX1, ASXL1, BCORL1 e IDH1. Estas mutaciones se encontraron en pacientes que se sometieron a secuenciación durante la LMC en fase blástica(33).

Guías europeas LeukemiaNet de LMC

En la European LeukemiaNet participan 220 centros de 44 países con más de 1000 investigadores y médicos. El objetivo es integrar los cerca de 120 grupos líderes de ensayos de leucemia, sus grupos de socios interdisciplinarios (de diagnóstico, investigación de tratamiento, registro y guías), la industria y las pequeñas y medianas empresas de toda Europa para formar una red y promover la investigación cooperativa para curar la leucemia (34).

En el 2009-2010, el panel de expertos European LeukemiaNet (ELN) propusieron un nuevo sistema de monitoreo estandarizado para la correlación de datos citogenéticos y moleculares, con datos clínicos de pacientes con LMC. Las declaraciones y recomendaciones de la ELN 2009-2010 se basaron en estudios que se realizaron predominantemente en los Estados Unidos y Europa(35). En esa guía, además de proporcionar indicaciones actuales sobre diagnóstico genético, terapia

moderna de primera línea adaptada al riesgo y tratamiento de rescate, la revisión contiene recomendaciones específicas para la identificación y el manejo de las complicaciones más importantes, la prolongación del intervalo QT y otras y toxicidades, así como para la evaluación molecular de la respuesta al tratamiento(36).

En el 2013, el panel de expertos European LeukemiaNet emitió nuevas recomendaciones que incluyeron recomendar como tratamiento de primera línea a imatinib, nilotinib o dasatinib. Evaluar la respuesta con reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa real (RT-PCR) estandarizada y/o citogenética a los 3, 6 y 12 en tiempo meses. Los niveles de transcritos de BCR-ABL1 $\leq 10\%$ a los 3 meses, $< 1\%$ a los 6 meses y $\leq 0.1\%$ a partir de los 12 meses definen una respuesta óptima, mientras que $> 10\%$ a los 6 meses y $> 1\%$ a partir de los 12 meses definen la falla, lo que exige un cambio en el tratamiento. Del mismo modo, la respuesta citogenética parcial (RCyP) a los 3 meses y la respuesta citogenética completa (RCyC) a partir de los 6 meses definen la respuesta óptima, mientras que la ausencia de respuesta citogenética (positivo para el cromosoma de Filadelfia [Ph+] $> 95\%$) a los 3 meses, y una RCyC a partir de 12 meses definen la falla. Entre la respuesta óptima y la falla, existe una zona de riesgo intermedio que requiere un control más frecuente(37).

En las guías del 2013 se proporcionan definiciones similares para la respuesta a la terapia de segunda línea. Se recomienda, específicamente, para pacientes que se encuentran en las fases acelerada y blástica, así como para el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Los respondedores óptimos deben continuar la terapia indefinidamente, con una vigilancia cuidadosa, o pueden inscribirse en estudios controlados de interrupción del tratamiento una vez que se logre una respuesta molecular más profunda (37).

Para el año 2016 se actualizaron las guías ENL, pues se incorporaron a las guías recomendaciones con base en los avances recientes, el descubrimiento del

panorama genómico de la enfermedad para el desarrollo de ensayos para pruebas genéticas y para detectar la enfermedad medible residual (MRD), por sus siglas en inglés), así como el uso de nuevos agentes antileucémicos. Tales recomendaciones incluyeron una versión revisada de las categorías genéticas de ELN, una propuesta para una categoría de respuesta basada en el estado de MRD y criterios para enfermedad progresiva(38).

Para el 2020, la actualización del panel de expertos de la European LeukemiaNet incorporaron avances como el hecho de que la mayoría de los pacientes en fase crónica tienen en la actualidad una expectativa de vida normal, y que otro objetivo es lograr una respuesta molecular profunda (RMP) estable y suspender la medicación para la remisión sin tratamiento (RLT). En esta etapa, las guías proponen el uso de inhibidores de la tirosina cinasa tales como el imatinib de patente o genérico, así como dasatinib, nilotinib y bosutinib, como fármacos de primera línea. Se propuso que el imatinib genérico es un tratamiento inicial rentable en fase crónica. Hacen énfasis en que se deben considerar varias contraindicaciones y efectos secundarios de todos los ITK. Proponen evaluar el riesgo del paciente al momento del diagnóstico con la nueva escala de supervivencia a largo plazo de la EUTOS (ELTS). Siempre que sea posible, las pruebas de respuesta a tratamiento de control deben realizarse mediante RT-PCR. Se recomienda un cambio de tratamiento cuando no se puede mejorar la intolerancia o cuando no se alcanzan las metas moleculares. Si se observa más del 10 % de BCR-ABL11 a los tres meses, es señal del fracaso del tratamiento, cuando se confirma. El alotrasplante continúa siendo una opción terapéutica particularmente para la LMC en fase avanzada. El tratamiento con ITK debe interrumpirse durante el embarazo y se puede considerar la interrupción del tratamiento en pacientes con RMP duradera con el objetivo de lograr la RLT (39).

Estudios originales previos sobre la respuesta a tratamiento en adultos con LMC tratados con primera y subsecuentes líneas de manejo

Algunos estudios previos han evaluado la respuesta al tratamiento en adultos con LMC tratados con primera y subsecuentes líneas de manejo, tal como se muestra a continuación.

En 2014, Ibarra-Hernández et al.(40) describieron las características epidemiológicas, respuesta citogenética completa (RCyC) y respuesta molecular mayor (RMM) con ITK en pacientes con LMC de un Centro Hospitalario de México del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para este trabajo se incluyeron 54 pacientes, 78% estaban en fase crónica y 8% mostraron cariotipos complejos al diagnóstico. Todos recibieron imatinib como tratamiento de 1L. Se identificaron mutaciones en el 8% de los pacientes. El 30% de los pacientes mostró resistencia al tratamiento y recibieron ITK de segunda generación. De los 35 pacientes que se trataron con imatinib, 23 presentaron RCyC, 23 RMM y 16, la pérdida de respuesta. De 9 pacientes tratados con nilotinib, 2 presentaron RCC, 2 RMM y 5, pérdida de respuesta. De siete pacientes tratados con dasatinib, 2 presentaron RCyC, 2 RMM y 4, pérdida de respuesta. Mientras que el 30% de los pacientes tuvo resistencia al imatinib, 52% mostró RCyC y 42% exhibió RMM, con el tratamiento con imatinib.

Por su parte, Ohanian et al.(41) evaluaron la respuesta de tres ITK's de primera línea (imatinib, nilotinib y dasatinib), en pacientes con fase acelerada (FA) de LMC en Houston, Texas, Estados Unidos. De los 51 pacientes consecutivos incluidos, en 6 se observaron blastos $\geq 15\%$; en 22, basófilos $\geq 20\%$; en 3, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; 17 mostraron evolución clonal citogenética; los 3 restantes, presentaron más de una característica. Treinta pacientes recibieron imatinib como terapia 1L, cinco recibieron dasatinib y 16 nilotinib. El 80% de los pacientes tratados con imatinib presentaron RCyC, mientras que con dasatinib o nilotinib ese porcentaje fue de 90. El 69% de los pacientes mostró RMM (BCR-ABL1 / ABL1 $\leq 0.1\%$, IS), mientras que el 49% exhibió respuesta molecular completa (BCR-ABL1 / ABL1 $\leq 0.0032\%$ IS). El

63% de los pacientes tratados con imatinib exhibió RMM, y el 76% mostró dicha respuesta con el ITK de segunda generación. La supervivencia global, a los 36 meses que inició el estudio fue del 87% con imatinib y de 95% con ITKs de segunda generación. Los ITKs pueden usarse en la terapia inicial estándar en los pacientes con LMC-FA al momento de diagnosticarse.

Mientras que Chaves-Sevilla(42) analizó la efectividad del tratamiento con ITK en pacientes con LMC Ph+ del Hospital México de Costa Rica. Se incluyeron 35 pacientes en el estudio, de los cuales el 70% presentó leucocitosis al momento del diagnóstico y el 100% de los casos alcanzó una respuesta hematológica completa (RHC) con el inicio de 1L de tratamiento con el ITK imatinib. La RMM se presentó en 54% de los pacientes en un promedio de 10.8 meses; solo 17% de los pacientes pasó a 2L con nilotinib. La supervivencia con pérdida de respuesta y progreso a un estadio más avanzado fue de 46 meses.

Así mismo, Santos-Macías et al.(43) evaluaron la efectividad de dasatinib como tratamiento 2L en LMC en pacientes de una Unidad de Alta Especialidad del IMSS en Monterrey, México. El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de LMC y con falla al tratamiento. La respuesta hematológica se evaluó a los 3, 6 y 12 meses; la respuesta molecular se evaluó a los 12 meses de seguimiento. El 84.6% de los pacientes mostró respuesta leucocitaria (media de respuesta al 4.7 mes de seguimiento; respuesta plaquetaria en 84.6% de los pacientes (media de respuesta al 4.7 mes de seguimiento). La RMM ocurrió en 50% de los pacientes, a los once meses. A los 12 meses, la supervivencia fue del 80%. El dasatinib como tratamiento 2L provoca la respuesta hematológica sostenida en 84.6% de los pacientes tratados, y una RMM en la mitad de los pacientes.

Pavlosky et al.(44) evaluaron el tratamiento con ITKs en pacientes con LMC en RCyC en fase crónica en Argentina. De los 87 pacientes incluidos, 60 recibieron imatinib (69%) como 1L de manera continua, mientras que 27 (31%) recibieron como secundario el interferón. De los 87, 86 pacientes (99%) alcanzaron RCyC De

ellos, 73 (84%) continuaron con imatinib, mientras 12 (14%) cambiaron a un ITK de segunda generación y dos suspendieron el tratamiento. De los pacientes en RCyC, 63 (73%) alcanzaron RMM o estable (BCR-ABL1 <0.1%, IS). Cabe mencionar que no alcanzar la RMM estable se relaciona con mayor riesgo de recaída citogenética (4% sin RMM vs. 0% en RMM). Los pacientes con RMM sostenida mostraron supervivencia libre de recaída citogenética a diez años más prolongada (100% vs. 65%, $p=0.002$) y sin repercusión en la supervivencia global. La supervivencia libre de recaída citogenética fue del 95% a los diez años. El monitoreo molecular mediante PCR en tiempo real es fundamental para dar seguimiento a los pacientes con LMC en RCyC. El 95% de los pacientes tratados con imatinib continuaron en RCyC. La RMM estable es un predictor importante de la durabilidad de la RCyC.

Hochhaus y colaboradores realizaron el estudio IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*), un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad a más de 10 años de uso del imatinib como terapia inicial para pacientes con LMC. Un grupo de pacientes recibió imatinib o interferón alfa más citarabina. Encontraron una supervivencia global en el grupo de imatinib de 83.3 %, y el 82.8 % tuvo una respuesta citogenética completa. Los eventos adversos graves que los investigadores consideraron relacionados con imatinib fueron poco frecuentes y ocurrieron con mayor frecuencia durante el primer año de tratamiento. Por tanto, los autores demostraron que el imatinib era eficaz y seguro(45).

Hehlmann y cols. reportaron el cuarto reporte del grupo alemán de estudio de la LMC que fue un ensayo clínico multicéntrico de cuatro brazos, comparando imatinib con imatinib/IFN, imatinib/AraC, e imatinib después de la falla de IFN en pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica. A los 10 años de seguimiento encontraron una supervivencia general del 82 %, una supervivencia libre de progresión del 80 % y una supervivencia relativa de 92 %; no detectándose diferencias entre el imatinib a 400 mg y los demás brazos. Los pacientes que lograron los hitos de respuesta molecular a los 3, 6 y 12 meses mostraron mayor supervivencia. También, se observó que la monoterapia con imatinib 400 mg

proporciona una expectativa de vida cercana a la normal, independientemente del tiempo de respuesta(46).

En el ensayo DASISION, desarrollado por cinco años, se compararon dasatinib 100 mg una vez al día vs. imatinib 400 mg una vez diaria en un estudio multi-céntrico (con once centros participantes). El 61% de los pacientes se mantuvo con terapia de dasatinib y el 63% con imatinib. La RMM y la RMP fueron mayores en el tratamiento con dasatinib en comparación con imatinib; las tasas de supervivencia a los cinco años fueron similares entre tratamientos. El 84% de los pacientes tratados con dasatinib permanecieron con transcritos de BCR-ABL1 <10%, mientras con imatinib solo el 64% mostró los transcritos. El dasatinib fue seguro y efectivo como primera línea de terapia para LMC(47).

Finalmente, Kantarjian y colaboradores reportaron los resultados a 10 años del estudio multicéntrico ENESTnd en el que compararon la eficacia de nilotinib versus imatinib, para el manejo de LMC en fase crónica. Encontraron que el nilotinib mostró tasas de respuesta molecular acumulada más altas, tasas más bajas de progresión de la enfermedad y de muerte relacionada con LMC, así como mayores tasas de remisión. Las tasas acumuladas a 10 años de RMM y RMP 4.5 fueron mayores en los pacientes tratados con nilotinib (300 mg, dos veces al día) que con imatinib. El tratamiento con nilotinib se asoció con mayores tasas de eventos cardiovasculares (16.5% y 23.5%) que con imatinib (3.6%)(48).

En los últimos años, el panorama terapéutico de la LMC ha cambiado sustantivamente, pues la mayoría de los pacientes en fase crónica tienen expectativas de una vida normal. El tratamiento busca alcanzar una respuesta molecular profunda (RMP) estable y, así, poder suspender la medicación para la remisión libre de tratamiento (RLT). La Red Europea de Leucemia (European LeukemiaNet) acordó, a través de un panel de expertos, evaluar críticamente y actualizar la evidencia para lograr los objetivos mencionados, con base en sus recomendaciones anteriores. El tratamiento de primera línea consiste en un

inhibidor de la tirosina quinasa (TKI; imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib). Se deben considerar las contraindicaciones y los posibles efectos secundarios de los TKIs. El estado de riesgo del paciente al momento del diagnóstico se debe evaluar con la nueva puntuación de supervivencia a largo plazo (ELTS) de EUTOS. Es recomendable que el control de la respuesta se evalúe mediante PCR cuantitativa y que, al no poderse mejorar la tolerancia o no se alcancen las metas moleculares, se proceda al cambio de tratamiento. Más del 10 % de BCR-ABL1 a los tres meses de tratamiento se considera como un fracaso del tratamiento cuando se confirma. El alotrasplante se considera una opción terapéutica, particularmente en el caso de los pacientes con LMC en fase avanzada. El tratamiento con TKI debe interrumpirse durante el embarazo; también se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes con RMP duradera, para lograr la RLT (39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un importante problema de salud pública, y es una de las pocas neoplasias en las cuales se ha podido identificar una anomalía específica que se puede modular y controlar con un tratamiento altamente específico dirigido contra la oncoproteína BCR-ABL1 (49).

Años atrás la mediana de supervivencia de los pacientes con LMC recién diagnosticados era de aproximadamente 5 años y las opciones de tratamiento sin trasplante se limitaban principalmente a hidroxiaurea o interferón. Actualmente, las expectativas de tratamiento han crecido significativamente en los últimos 10 años con el desarrollo de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK), fármacos que han revolucionado el tratamiento de pacientes con LMC y han permitido mejorar la esperanza de vida de los pacientes con un impacto mínimo en la calidad de vida y una supervivencia casi normal.

Si bien existen diversos ITK como imatinib, nilotinib y dasatinib; el más barato y ampliamente disponible en hospitales públicos de México es el imatinib, que es una opción eficaz. Los otros tratamientos como dasatinib o nilotinib han demostrado una eficacia superior de acuerdo con reportes internacionales, aunque el nilotinib y dasatinib se asocian con mayores tasas de complicaciones cardiovasculares. Esto y su mayor costo contribuyen a que en países como México el imatinib sea un ITK ampliamente empleado como primera línea. En nuestro hospital contamos con disponibilidad de estos tres tratamientos, pero no contamos con un análisis de la respuesta a estos tres ITK.

JUSTIFICACIÓN

El estudio de la respuesta al tratamiento de la LMC es relevante, pues la leucemia mieloide crónica es una neoplasia altamente controlable con los tratamientos disponibles, y afecta a más de 5 mil 200 personas en México.

Al realizar la presente investigación, se aportará información sobre cómo responden los pacientes adultos con leucemia mieloide crónica a diferentes tratamientos de primera y subsecuentes líneas de manejo. Así mismo, debido a que nuestra opción de primera línea es imatinib como en muchos otros países, es importante conocer si el cambio oportuno a un ITK de segunda generación permite respuestas óptimas y adecuadas SG y SLP.

Pregunta de investigación

¿Tienen los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica tratados en Centro Médico Nacional Siglo XXI con inhibidores de tirosina cinasa una respuesta similar a la reportada en la literatura internacional?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosin cinasa tienen una respuesta similar a la reportada en la literatura internacional

HIPÓTESIS NULA

Los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosin cinasa tienen una respuesta distinta a la reportada en la literatura internacional.

OBJETIVOS

General

Evaluar la respuesta al tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Específicos

1. Describir el tiempo de tratamiento que tienen los pacientes que reciben imatinib como primera línea.
2. Cuantificar la tasa de falla y las causas de las fallas de los ITKs imatinib, nilotinib y dasatinib.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes adultos mayores de 18 años con leucemia mieloide crónica que fueron atendidos y tuvieron seguimiento en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Ciudad de México.

Periodo del estudio

Enero de 2011 a enero de 2022.

Tamaño de la muestra

154 pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticada.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de LMC corroborado por cariotipo o RT-PCR, mayores de 18 años, de ambos sexos del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo enero de 2011-enero 2022.

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta o con seguimiento incompleto.

Descripción del estudio

El estudio se revisó por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Al aprobarse, se identificaron los registros de pacientes con leucemia mieloide crónica del CMN Siglo XXI que fueron atendidos y tuvieron seguimiento en el Servicio de Hematología durante el periodo de estudio.

Posteriormente, a partir de sus expedientes se extrajo la siguiente información de interés: Edad, sexo, edad al diagnóstico, fase al diagnóstico, clasificación de Hasford, clasificación de Sokal, exposición previa a interferón, respuesta citogenética a 6 meses – 1 año, respuesta molecular a 12 meses, respuesta molecular profunda, medicamento de primera línea, fracaso a primera línea, razón de fracaso de primera línea, tiempo de tratamiento de primera línea, segunda línea, medicamento de segunda línea, razón de fracaso a segunda línea, tiempo de tratamiento de segunda línea, tercera línea, medicamento de tercera línea, tiempo de tratamiento de tercera línea, estatus final (vivo, muerto). Finalmente se escribieron los resultados del proyecto y se realizó una tesis de especialidad.

Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias y las medianas, así como los rangos intercuartílicos de las variables nominales o de los conteos efectuados. Para las variables cuantitativas se calcularon las medias y los intervalos de confianza al 95%. Las tablas de contingencia se evaluaron con la prueba de ji-cuadrada. Se consideró significativo un valor $p \leq 0.05$. El análisis de datos se efectuó con los programas STATISTICA versión 7.0 (www.statsoft.com) y GraphPrism versión 5.01 (www.graphpad.com).

Clasificación de variables

-Variable independiente: tipo de ITK (imatinib, dasatinib y nilotinib).

-Variables dependientes: RHC, RCyC, RMM, RMP, RMT, fracaso a tratamiento de 1ª línea, fracaso a tratamiento de 2ª línea, fracaso a tratamiento de 3ª línea, supervivencia.

-Variables descriptivas: edad, sexo, fase al diagnóstico, clasificación de Hasford, clasificación de Sokal, exposición previa a interferón.

Definición y operacionalización de las variables medidas

A continuación, se definen y operacionalizan las variables del estudio.

Tabla 2. Definición, descripción y escalas de medida de las variables utilizadas en el estudio.				
VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Independientes				
Tipo de ITK	Clase de ITK prescrito a los pacientes para el manejo de LMC	Clase de ITK prescrito a los pacientes registrado en el expediente	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Cualitativa nominal
ITK de 1ª línea	Tipo de ITK indicado como primera línea de tratamiento	Tipo de ITK indicado como primera línea de tratamiento, según lo registrado en el expediente	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Cualitativa nominal
ITK de 2ª línea	Tipo de ITK indicado como segunda línea de tratamiento	Tipo de ITK indicado como segunda línea de tratamiento, según lo registrado en el expediente	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Cualitativa nominal
ITK de 3ª línea	Tipo de ITK indicado como tercera línea de tratamiento	Tipo de ITK indicado como tercera línea de tratamiento, según lo registrado en el expediente	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Cualitativa nominal
Dependientes				
Respuesta hematológica completa (RHC)	Normalización de los parámetros de la biometría hemática	Normalización de los parámetros de la biometría hemática registrada en el expediente.	Si No	Cualitativa nominal

Respuesta citogenética completa (RCyC)	Ausencia de metafases Ph+ en cariotipo o < 1 % de núcleos BCR-ABL1+ en FISH	Respuesta citogenética completa registrada en el expediente	Si No	Cualitativa nominal
Respuesta molecular mayor (RMM)	≤ 0.1 % de transcritos BCR-ABL1 medidos en la escala internacional	Registro en el expediente de que se logró la respuesta molecular mayor	Si No	Cualitativa nominal
Respuesta molecular profunda (RMP)	Se considerará profunda con una respuesta molecular grado 4, 4.5 o 5, es decir con ≤ 0.01 % de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS.	Registro en el expediente de que se logró RMP	Si No	Cualitativa nominal
Falla a tratamiento de 1ª línea	Síntomas o signos persistentes o un aumento sostenido por falta de respuesta al recibir el primer tratamiento, o reacciones adversas al tratamiento.	Falta de respuesta al medicamento de 1ª línea registrado en el expediente o presentación de efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento de 1ª línea	Si No	Cualitativa nominal
Falla a tratamiento de 2ª línea	Síntomas o signos persistentes o un aumento sostenido por falta de respuesta al tratamiento de segunda línea, o reacciones adversas al tratamiento.	Falta de respuesta al medicamento de 2ª línea registrado en el expediente o presentación de efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento de 2ª línea	Si No	Cualitativa nominal
Falla a tratamiento de 3ª línea	Síntomas o signos persistentes o un aumento sostenido por falta de respuesta al tratamiento de tercera línea, o reacciones adversas al tratamiento.	Falta de respuesta al medicamento de 3ª línea registrado en el expediente o presentación de efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento de 3ª línea	Si No	Cualitativa nominal
Supervivencia	Sobrevida del paciente en determinado tiempo de seguimiento	Supervivencia de la paciente registrada en el expediente hasta el último seguimiento	Si No	Cualitativa nominal
Variables descriptivas				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente al momento del estudio, que se registró en el expediente.	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Diferencia física y de características sexuales que distinguen al hombre de la mujer y permiten	Clasificación del paciente en masculino o femenino; según el registro del expediente.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal

	denominar al individuo como masculino o femenino.			
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido la persona desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la patología	Años cumplidos por el paciente en el momento que se le dio el diagnóstico.	Años	Cuantitativa discreta
Fase del diagnóstico	Análisis de los datos recogidos durante la valoración, y su interpretación científica que da como resultado los diagnósticos	Etapas de la enfermedad del paciente cuando establece el pronóstico y prepara el plan de tratamiento paciente	Fase crónica Fase acelerada Fase blástica	Cualitativa ordinal
Clasificación de Hasford	Sistemas de puntuación pronóstica de riesgo.	La puntuación de riesgo de Hasford se designó de la siguiente manera: bajo riesgo (puntuación ≤ 780), riesgo intermedio (puntuación 781–1480) y alto riesgo (puntuación > 1480).	Puntos	Cuantitativa discreta
Clasificación de Sokal	Sistemas de puntuación pronóstica de riesgo.	La puntuación de riesgo de Sokal se designó de la siguiente manera: bajo riesgo (puntuación < 0.8), riesgo intermedio (puntuación 0.8-1.2) y alto riesgo (puntuación > 1.2).	Puntos	Cuantitativa discreta
Exposición previa a interferón	Citocina potente con actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa.	Paciente que con anterioridad fue sometido a tratamiento con interferón	Si No	Cualitativa nominal
Razón de fracaso de primera línea	Factores que provocan una mala de respuesta al tratamiento de primera línea.	Razones por las que el paciente no respondió a tratamiento inicial	Falta de adherencia Resistencia Intolerancia Interrupción de medicación	Cualitativa nominal
Tiempo de tratamiento de primera línea	Periodo desde que se inició el suministro de medicación.	Tiempo que lleva el paciente en tratamiento de primera línea.	Meses	Cuantitativa discreta
Razón de fracaso a segunda línea	Factores que provocan una mala de respuesta al tratamiento de primera línea.	Razones por las que el paciente no respondió a tratamiento inicial	Falta de adherencia Resistencia Intolerancia Interrupción de medicación	Cualitativa nominal
Tiempo de tratamiento de segunda línea	Periodo desde que se inició el suministro de medicación.	Tiempo que lleva el paciente en tratamiento de segunda línea.	Meses	Cuantitativa discreta
Tiempo de tratamiento de tercera línea	Periodo desde que se inició el suministro de medicación.	Tiempo que lleva el paciente en tratamiento de segunda línea.	Meses	Cuantitativa discreta

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo la información de registros clínicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo con lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones

Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Investigador responsable: Dra. Nancy Delgado López
- Investigador asociado: Dr. Hiram Galván Meraz
- Personal de archivo

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tiene la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

Experiencia del Grupo

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, es un centro de referencia en la ciudad de México y por lo tanto tiene gran experiencia en el manejo de los pacientes con Leucemia mieloide crónica. Se utilizan los inhibidores de tirosin cinasa desde hace ya más de 15 años en esta unidad apegados a las guías internacionales de European LeukemiaNet entre otras, además de que los médicos que conforman el departamento del Centro Médico Nacional tienen amplia experiencia en dicha patología, incluyendo líderes de opinión nacionales e internacionales como lo es el asesor de este trabajo de investigación.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 151 pacientes con leucemia mieloide crónica del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Todos se trataron con imatinib como terapia de primera línea; de ellos, (n =41, 27.2%) cambiaron de inhibidor y se trataron en una segunda línea. De los pacientes que recibieron una segunda línea (n=41), diez (24.4%), tuvieron que recibir una tercera línea de tratamiento (Figura 1).

En la segunda línea de tratamiento, 95% (n=39) cambiaron debido a falla a imatinib y 5% (N = 2) por intolerancia. De ellos, recibieron como segunda línea de tratamiento 34% (n=14) dasatinib y 66% (n=27) nilotinib. De los diez pacientes que requirieron cambio a una tercera línea de tratamiento, el 40% (n= 4) recibieron nilotinib y el 60% (n=6) recibieron dasatinib. De los pacientes que recibieron nilotinib (n=4), el cambio en 3 pacientes (75%) se debió a intolerancia y uno (25%) por falla a dasatinib. De los pacientes que recibieron dasatinib como tercera línea de tratamiento; n=5 (83%) fue por falla a nilotinib como segunda línea y un paciente (17%) fue por intolerancia (Figura 2).

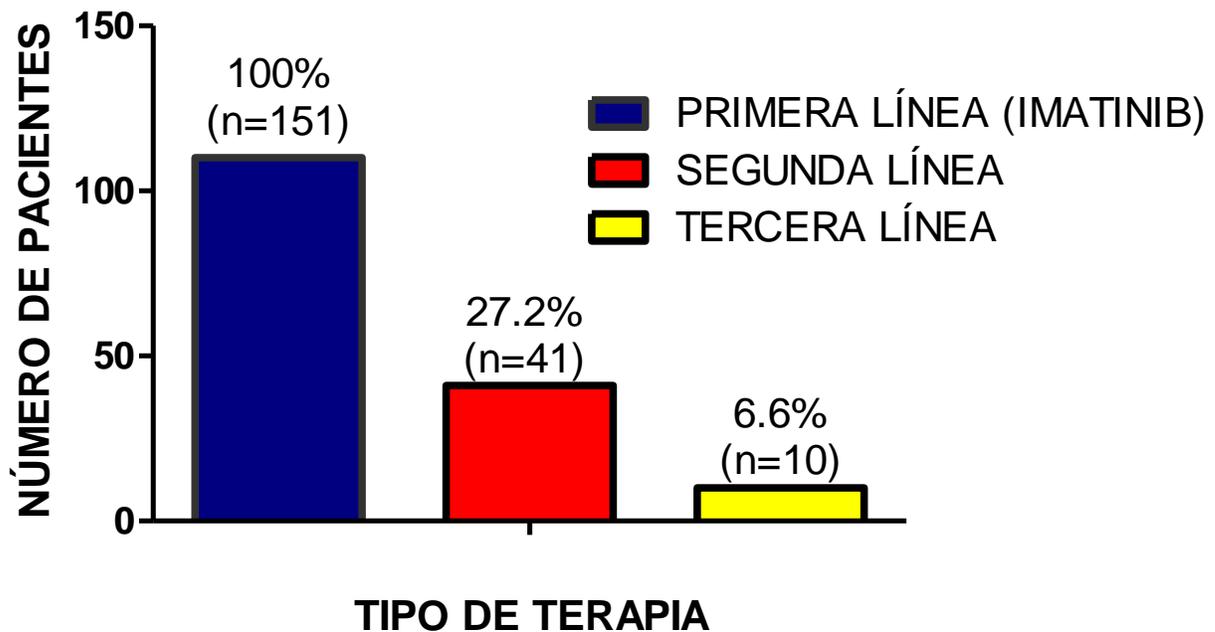


Figura 1. Frecuencias de acuerdo con la línea de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica.

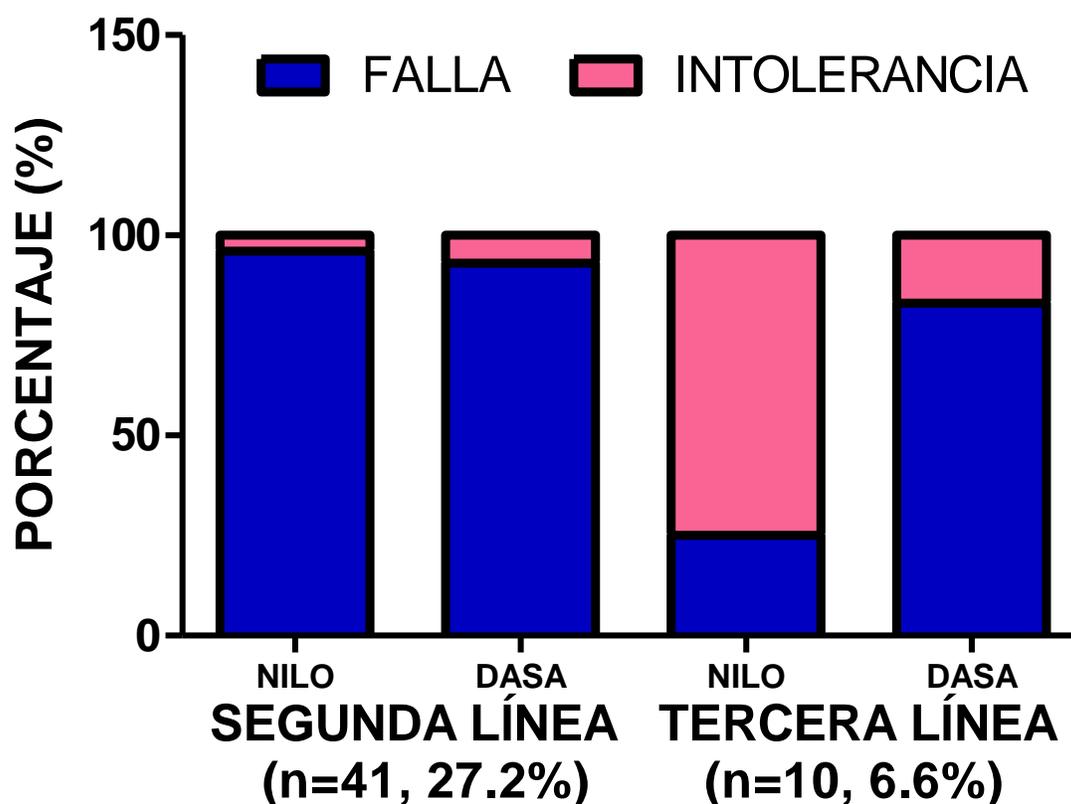


Figura 2. Causas de cambio de terapia de primera y segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica.

Características demográficas: clínicas y paraclínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con leucemia mieloide crónica

Con respecto a las características demográficas al momento del diagnóstico, de los 151 pacientes incluidos se encontró discreto predominio del género masculino; con una relación H:M de 1.17. Referente al resto de características al diagnóstico fueron: mediana de edad 44 años (20-85) mediana de bazo 5.0 cm por debajo de borde costal (de 0 a 30.0 cm). Para plaquetas la mediana fue de $479 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (73,000 – $3,707 \times 10^3 / \mu\text{L}$); para eosinofilos su mediana fue de 3% (0 -14%), para blastos su mediana fue de 1.0 % (0-14%) y en el caso de basófilos su mediana fue del 3% (2.0-5.0%) (Tabla 1).

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales de los pacientes con Leucemia mieloide crónica.

Característica	<i>Total de Pacientes (N=151)</i>
Género (frecuencia)	
Masculino	80 (53%)
Femenino	71 (47%)
Edad	44 (20 -85 años)
Tamaño del bazo (cm)	5.0 (0.0-30.0cm)
Plaquetas	479 (73 –3,707x10 ³ /μL)
Eosinófilos (%)	3 (0 – 16)
Blastos (%)	1 (0-14)
Basófilos (%)	3 (0- 50)

Valores de medianas ± rangos máximos y mínimos.

Clasificación del riesgo de acuerdo con las diferentes escalas al diagnóstico

De los 151 pacientes incluidos en el estudio y a los que se determinó el riesgo al diagnóstico con cuatro escalas (Sokal, Hasford, EUTOS y, la más reciente, ELTS), se encontró lo siguiente: 1) La escala Hasford identificó riesgo bajo=86.8%(n=131), intermedio=10.6%(n=16) y alto=2.6% (n=4); 2) La escala de Sokal identificó riesgo bajo 86.8%(n=98), intermedio=27.8% (n= 42) y alto=7.3; 3%(n=11) La escala EUTOS identificó riesgo bajo=74.8%(n=113) y alto=25.2%(n=38) y, 4) La escala ELTS identificó riesgo bajo=52.3%(n=79), intermedio=29.1%(44) y alto=18.5%(28). En estos resultados llama notablemente la atención que las escalas que detectaron los mayores porcentajes de pacientes con riesgo alto fueron ELTS (18.5%) y EUTOS (25.2%) (Tabla 4; Figura 3).

Tabla 4. Clasificación del riesgo de acuerdo con las diferentes escalas al diagnóstico	
Característica	Total de Pacientes n=151 (%)
<u>Hasford</u>	
Bajo	131 (86.8)
Intermedio	16 (10.6)
Alto	4(2.6)
<u>Sokal</u>	
Bajo	98 (64.9)
Intermedio	42 (27.8)
Alto	11 (7.3)
<u>EUTOS</u>	
Bajo	113 (74.8)
Alto	38 (25.2)
<u>ELTS</u>	
Bajo	79 (52.3)
Intermedio	44 (29.1)
Alto	28 (18.5)

Valores de frecuencias (entre paréntesis se indican porcentajes).

La prueba de chi cuadrada a la escala de Sokal (por ser la más utilizada) y la de ELTS (por ser la más reciente) no detectó diferencias significativas entre el riesgo (bajo, intermedio y alto) y la necesidad de cambio a una segunda línea; esto por la notable mayor cantidad de pacientes de riesgo bajo. En el caso de Sokal, de los 98 pacientes con riesgo bajo, el 29% requirió cambio, de los 42 pacientes de riesgo intermedio, 26%, y de los 11 pacientes de riesgo alto, el 25% ameritó una segunda línea de tratamiento. Esto demuestra datos similares a la literatura, ya que entre el 25-29% de pacientes con imatinib de primera línea requirieron cambio de tratamiento. En el caso de ELTS, de los 79 pacientes con riesgo bajo, el 24% ameritó cambio, de los 44 de riesgo intermedio, el 34% y, de los 28 pacientes con riesgo

alto, el 28% necesitó una segunda línea de tratamiento, en su gran mayoría de los casos por falla a imatinib.

De acuerdo con el valor predictivo positivo para las escalas EUTOS y ELTS, aquellos pacientes que tienen riesgo alto de EUTOS tendrán una probabilidad de 36% de cambiar a una segunda línea de tratamiento y por otro lado los pacientes con riesgo alto en ELTS tendrán una probabilidad de cambio de TKI en un 28% esto recalca los hallazgos de nuestro estudio en donde la mayor parte de cambios de TKI fue por falla a tratamiento

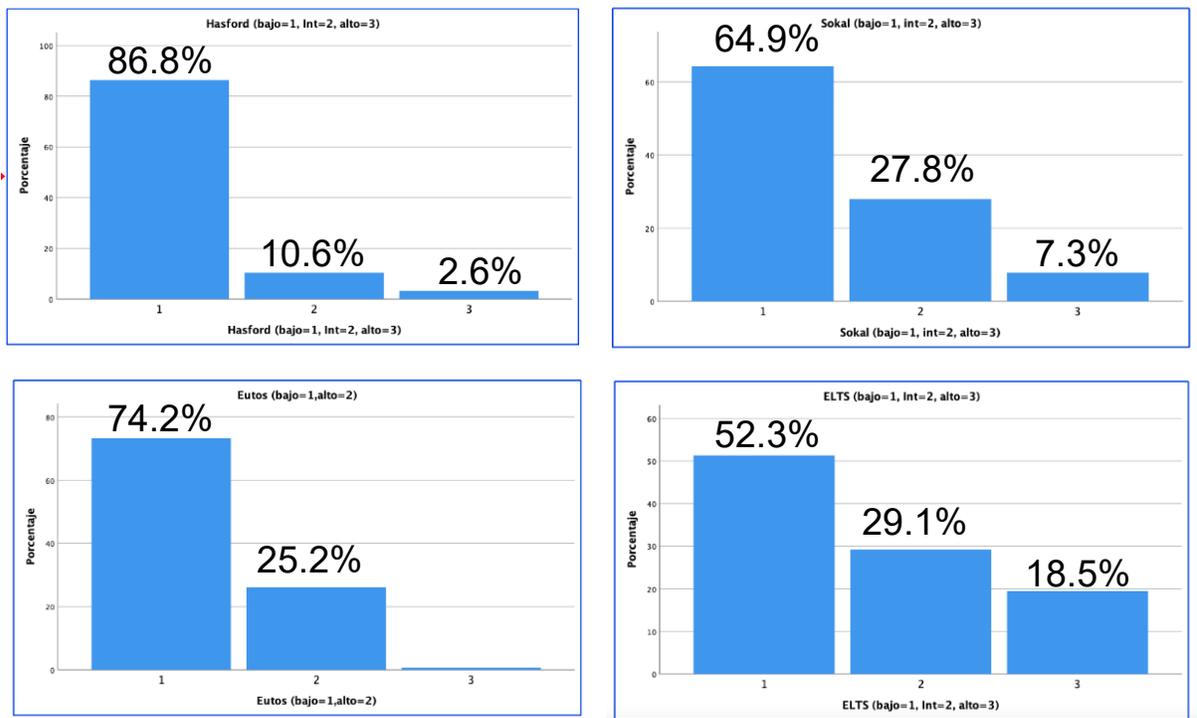


Figura 3. Comparación del riesgo entre pacientes con leucemia mieloide crónica con base en cuatro escalas de evaluación.

Tabla 5. Efecto del cambio de tratamiento TKI en pacientes con leucemia mieloide crónica medido con dos escalas.

Riesgo	Cambio de TKI			P
	No	Si	Total	
<u>Escala Sokal</u>				0.869
Bajo	70	28	98	
Intermedio	31	10	41	
Alto	9	2	11	
<u>Escala ELTS</u>				0.470
Bajo	60	19	79	
Intermedio	30	14	44	
Alto	20	8	28	
Total	110	41	151	

Tratamiento previo ofrecido a los pacientes con leucemia mieloide crónica y causas de cambio de tratamiento.

El tratamiento previo ofrecido a los pacientes con leucemia mieloide crónica fue el interferón, que se utilizó en el 15% (n=17) de los pacientes tratados con imatinib. De éstos, solo 7 pasaron a una segunda línea de tratamiento. Sin embargo, la cantidad de pacientes que recibieron interferón fue muy pequeña como para poder hacer una conclusión al respecto.

El 1.3% (n=2), de los pacientes tratados con imatinib, así como el 0.7% (n=1) de los tratados con nilotinib y un 0.7% (n=1) de los tratados con dasatinib se sometieron a trasplante de médula, respectivamente (Tabla 6). El total de pacientes que accedieron a dicha terapia fue solo de 4 pacientes del total de pacientes incluidos en este estudio, que corresponde a un 2.7% del total de pacientes. Por otro lado, se encontró una mediana de tratamiento con primera línea de 6.6 años (5.7-7.4) En el caso de segunda línea de tratamiento la mediana de tiempo en caso de nilotinib fue

de 5.1 años (3.3-7.0) y dasatinib 4.5 años (2.2-6.8). Los pacientes que recibieron una tercera línea, la mediana de tratamiento con nilotinib fue de 4 años (0.5-8.4) y dasatinib 3.3 años (0.6-7.4) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación del tratamiento recibido entre grupos de pacientes.				
Característica	Primera Línea (n=110)	Segunda Línea (n=41)	Tercera Línea (n=10)	Total (N=151)
Interferón Previo*	17 (15)	7 (5)	4 (3)	28 (18)
Trasplante de médula ósea*	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (3)
Tiempo terapia de 1ª línea (años)**	6.6 (5.7-7.4)			6.6 (5.7-7.4)
Tiempo de terapia de 2ª línea (años)**				
Nilotinib (n=27)		5.1 (3.3-7.0)		
Dasatinib (n=14)		4.5 (2.2-6.8)		
Tiempo de terapia de 3ª línea (años)**				
Nilotinib (n=4)			4.0 (0.5-8.4)	
Dasatinib (n=6)			3.3 (0.6-7.4)	

*Valores de frecuencias y entre paréntesis se indican porcentajes.

** Medianas y entre paréntesis se indican rangos mínimos y máximos.

Respuesta al tratamiento ofrecido a los pacientes con leucemia mieloide crónica

Actualmente, 110 pacientes están con imatinib (primera línea) y, de ellos, 67%(n=74) tienen RMP a 4.5 log; se considera que son pacientes con excelente respuesta o considerados buenos respondedores. Además, el 14.5% (n=16) tienen RMM y 18.5% (n=20) están en RCytC. De acuerdo con las guías, la respuesta óptima es RMM; dado que se observan 67% en RMP4.5 + 14.5% en RMM, entonces 81.5% de los pacientes se encuentran en respuesta óptima. De los 20 pacientes que están en RCytC, n=8 (40%) tienen menos de un año de tratamiento, por lo que

aún están en posibilidades de tener respuesta óptima, mientras que los restantes 12 no se cambiaron por estar estables y tener comorbilidades. Debemos recordar que la RCytC es el grado de respuesta con mayor asociación a supervivencia global. Por supuesto se tiene que enfatizar que estas respuestas excelentes a imatinib se deben a que como se ha mencionado, se trata de un grupo de pacientes que no ha presentado falla o intolerancia, que lleva poco tiempo con el tratamiento con imatinib, o bien, que se considera por el riesgo-beneficio la mejor opción de tratamiento.

Pacientes en segunda línea de tratamiento

Como se mencionó previamente, en 41 pacientes hubo la necesidad de cambio a una segunda línea de tratamiento, de éstos 95% (n=39) debido a falla a imatinib y 5% (n=2) por intolerancia. De estos 41 pacientes, catorce (34%) recibieron como segunda línea dasatinib y 66% (n=27) nilotinib.

De los 14 pacientes con dasatinib, 57% (n=8) lograron RMP 4.5 log, 14.3%(n=2) RMM, 14.3% (n=2) RCytC, 7.2%(n=1) RHC y 7.2%(n=1) no presentó ninguna respuesta. Por lo tanto, se observa que al cambiar oportunamente a una segunda línea se obtienen respuestas adecuadas, ya que más del 50% de los pacientes se encuentra en RMP 4.5 y el total en respuesta óptima (RMM+RMP) es del 71.3%. Por otro lado, de los 27 pacientes que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento, 55.5% (n=15) lograron RMP 4.5, 15% (n=4) RMM, 11% (n=3) RCytC, 3.5% (n=1) RHC y 15% (n=4), no obtuvieron ninguna respuesta. En este caso el total de pacientes con respuesta óptima (RMM + RMP) es de 70.5%.

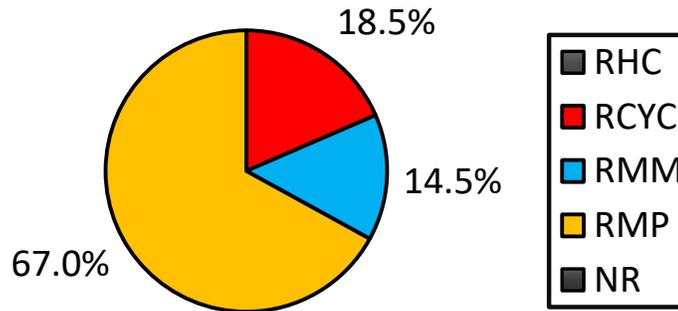
Pacientes con tercera línea de tratamiento

Diez pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento. De ellos, 40% (n=4) recibieron nilotinib; 75% (n=3) se debió a intolerancia a dasatinib y 25% (n=1) por falla a dasatinib. Por otro lado, 60% (n=6) pacientes recibieron dasatinib como

tercera línea de tratamiento; 83% (n=5) se debió a falla a nilotinib como segunda línea y 17% (n=1) fue por intolerancia.

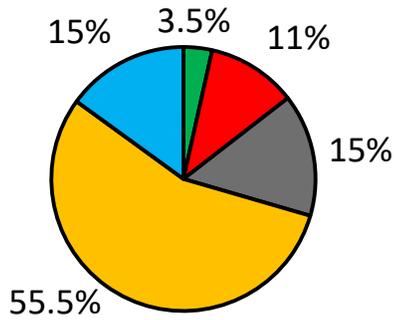
De los 4 pacientes que recibieron nilotinib como tercera línea, 50% (n=2) obtuvieron RMP 4.5 y el otro 50%(N=2) solo RHC. Y de los 6 pacientes en tercera línea que recibieron dasatinib, 33%(n=2) obtuvieron RMP 4.5 log, el otro 33% (2), RCytC, 17%(n=1) RHC y un 17% mas no obtuvo ningún grado de respuesta. Por lo tanto, es evidente las tasas de respuesta disminuyen ante una tercera línea de tratamiento y, por ello, aquellos pacientes que fallan a una segunda línea se deben considerar para TCPH. De los 10 pacientes con tercera línea de tratamiento, solo se realizó alotrasplante en 2 pacientes, (un paciente con nilotinib y otro con Dasatinib) (Tablas 7-9; Figura 4).

PRIMERA LINEA (IMATINIB)

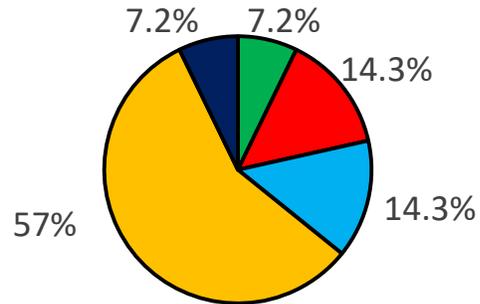


SEGUNDA LÍNEA

(NILOTINIB)

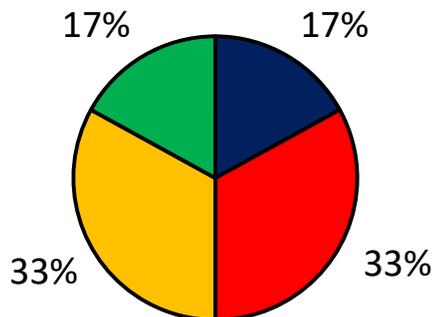


(DASATINIB)



TERCERA LÍNEA

(DASATINIB)



(NILOTINIB)

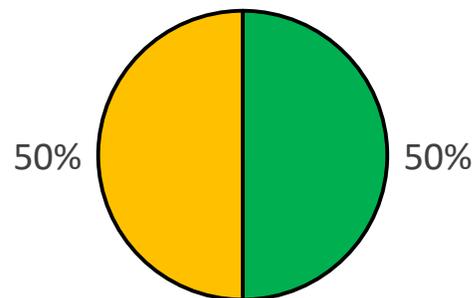


Figura 4. Respuesta a los tratamientos ofrecidos a pacientes con leucemia mieloide crónica.

DISCUSIÓN

La leucemia mieloide crónica es un problema de salud importante debido a que presenta incidencias anuales que van desde 0.4/100,000 habitantes en los países no occidentales hasta 1.75/100,000 en los Estados Unidos (EUA). La prevalencia de LMC es de 10-12/100,000 habitantes.

Los tratamientos mejoran e incrementan la supervivencia de los pacientes. En pacientes diagnosticados en fase crónica, la supervivencia global a los 5 años fue del 85%, mientras que la supervivencia relativa es del 90% en pacientes con edades entre 75 y 80 años. En aquellos países que disponen de los inhibidores de tirosina cinasa (TKI), la mayor parte de los pacientes con LMC tienen esperanzas de vida cercanas a las de la población normal. En México, el diagnóstico de LMC representa aproximadamente 10% de todas las leucemias y ocurre en pacientes con 45.8 años y, también, donde el 58% de los afectados son varones. La tasa de mortalidad por LMC en nuestro país, en 2004, fue de 3/100,000 habitantes (50).

En nuestro hospital, por ser un Centro Nacional de Referencia, se atiende un número importante de casos. A diferencia de los estudios y avances en otras formas de leucemia, los avances en el diseño de fármacos específicos han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes mediante el uso de medicamentos específicos contra la tirosina cinasa activa que promueve la proliferación de células leucémicas (51-52). Sin embargo, algunos pacientes no responden al tratamiento inicial y requieren cambio de ITK. En este estudio, evaluamos la respuesta a tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib en pacientes adultos con leucemia mieloide crónica del Centro Médico Nacional Siglo XXI tratados como primera línea o subsecuentes de los distintos ITK's.

De los 151 pacientes tratados con imatinib como terapia de primera línea, el 27% cambiaron a segunda línea y de éstos el 24.4% recibieron una tercera línea. El porcentaje de pacientes que presentan falla o intolerancia a imatinib como primera línea, es similar a lo reportado en la literatura (53-58). Para la segunda línea de tratamiento, el cambio se debió principalmente a falla a imatinib más que a intolerancia; dos tercios recibieron nilotinib y un tercio dasatinib como segunda línea. En la tercera línea de tratamiento, los pacientes que recibieron nilotinib se debió a la intolerancia a dasatinib, principalmente, mientras que los que recibieron dasatinib se debió a que, en su mayoría, se observó falla a nilotinib en la segunda línea del tratamiento.

Tanto nilotinib como dasatinib se desarrollaron para tratar pacientes resistentes o intolerantes a imatinib. Ambos demuestran, por separado, superioridad sobre imatinib en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) y respuesta molecular mayor (RMM), en primera línea de tratamiento. Sin embargo, no han demostrado superioridad en supervivencia global. Debido a que el costo de los TKI's de segunda generación es muy superior a imatinib (50), sigue manteniéndose como una alternativa terapéutica importante en países en vías de desarrollo. Además, registra menos eventos adversos documentados. Por tanto, hay un grupo de pacientes donde es su mejor opción terapéutica. Ejemplo de ello son todos aquellos pacientes con alto riesgo protrombótico o con afecciones cardiovasculares preexistentes

La mediana de edad al diagnóstico fue menor a la observada en otros estudios (45 años en nuestro estudio vs 53-63 años). Dicha información ya ha sido documentada en otros estudios en Latinoamérica. En relación con la prevalencia de acuerdo con el género, hubo un ligero predominio en hombres en comparación con las mujeres, lo que coincide con reportes publicados por Centros de Referencia Latinoamericanos (50, 51, 53-58).

Los pacientes que recibieron imatinib como primera línea de tratamiento se evaluaron con las cuatro escalas (Hasford, Sokal, EUTOS, ELTS), mismas que coincidieron en identificar a la mayoría de los pacientes como de riesgo bajo. Las escalas EUTOS y ELTS, por su parte, identificaron mayor número de pacientes con riesgo alto (25 y 19%, respectivamente), comparados con el 7% detectado con la escala de Sokal o el 4% identificado por la escala de Hasford. Entre las cuatro escalas de riesgo (Sokal, Hasford, EUTOS y ELTS), la estratificación del riesgo por EUTOS tuvo el valor predictivo más alto, La estratificación del riesgo por EUTOS tuvo el valor predictivo positivo más alto en virtud que, entre los pacientes de riesgo alto, el 36% necesitará cambio a segunda línea (59-60).

Las puntuaciones pronosticas nos ayudan a los médicos a seleccionar tratamientos ajustados al riesgo y a evaluar comparativamente diferentes resultados. La clasificación de riesgo inapropiada pone en peligro la selección óptima del tratamiento. La escala de Sokal identifica relativamente muchos pacientes (65 %) como de bajo riesgo, en comparación con el 52% de ELTS. La puntuación ELTS superó a las escalas de Sokal en cuanto a discriminación de grupos de riesgo. ELTS se creó para identificar mortalidad relacionada a leucemia a los 6 años, e identifica mayor porcentaje de riesgo alto para este aspecto (59-60).

La duración media de tratamiento en el grupo imatinib fue de 7.6 años, indicando que este ITK mantiene su efectividad por periodos prolongados de tiempo en una importante proporción de los pacientes. De hecho, el advenimiento de los ITK's incrementó la esperanza de vida. Tras casi once años de seguimiento la eficacia del imatinib persistió y su administración a largo plazo no se asoció con efectos tóxicos tardíos o acumulativos inaceptables (56-58). Por lo que el imatinib sigue siendo un tratamiento efectivo en el largo plazo.

Fue notable observar que el cambio a una segunda o tercera línea de tratamiento se debió en mayor proporción a la falla (mayor al 80%) que a la intolerancia (5-17%), mientras que en otros estudios la intolerancia es cercana al 50% (54.56).

Probablemente esto se debe al acceso difícil a medicamentos de segunda generación, sus costos y a que, por tal razón, se trata de manejar oportunamente y de manera adecuada los eventos adversos (50, 53).

Nuestros resultados indican que los tratamientos en la segunda y tercera línea (nilotinib, dasatinib) producen respuestas moleculares importantes. El cambio oportuno a una segunda línea de tratamiento provoca respuestas adecuadas, ya que más del 50% de los pacientes alcanzó RMP 4.5 y los pacientes en respuesta óptima (RMM+RMP) fueron el 71%, tanto con nilotinib como con dasatinib. En la tercera línea de tratamiento, las respuestas óptimas fueron del 50% (nilotinib) y del 33% (dasatinib). Sin embargo, aún no se cumple el tiempo suficiente de seguimiento en nuestro estudio para documentar certeramente esta información, recordando que la mayor parte de la literatura menciona que entre mayor necesidad de cambios de ITKs mayor la posibilidad de fracaso a tratamiento y se tiene que iniciar a la par protocolo de trasplante de medula ósea (53-57).

El porcentaje de falla a imatinib observada en este trabajo (34%) es similar a lo reportado en la literatura (30% de resistencia a imatinib como primera línea de tratamiento) (40). Una debilidad de este estudio es que no se pudo contar con expedientes de la mayoría de los decesos y, por lo tanto, no se pudieron obtener datos de supervivencia.

La mediana de tratamiento con primera línea fué de 6.6 años (rango de 5.7-7.4 años); mientras que para la segunda línea de tratamiento la mediana de tiempo del nilotinib fue de 5.1 años (3.3-7.0) y para dasatinib 4.5 años (2.2-6.8). Los pacientes que recibieron una tercera línea mostraron una mediana de tratamiento con nilotinib de 4 años (0.5-8.4) y, para dasatinib, de 3.3 años (0.6-7.4). Los resultados ratificaron la efectividad y utilidad del imatinib, donde los pacientes con buena respuesta a través del tiempo, logrando y manteniendo respuestas óptimas (51).

La primera línea de tratamiento de la fase crónica de la LMC se basa en Imatinib (400 mg al día). Para la segunda línea, ya sea por intolerancia o resistencia a imatinib, se recomienda cambio a dasatinib o nilotinib. Se recomienda trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en aquellos pacientes que experimentan progresión a FA/CB o bien, los que portan la mutación T315I. En tercera línea de tratamiento se recomienda cambio al ITK de segunda generación que no ha recibido y, de contar con el recurso, al ITK de tercera generación, Ponatinib. Además, en estos pacientes se debe buscar el alo-trasplante. (61-65).

Actualmente, de nuestros pacientes analizados 110 están bajo tratamiento con imatinib y, de ellos, 74 (67%), tienen RMP a 4.5 log. Esto es una excelente respuesta e, incluso, estos pacientes podrían entrar en estudios de suspensión del tratamiento, lo cual no se ha realizado por no contar con el recurso para la monitorización adecuada. El 14.5% (16 pacientes) tienen como máximo RMM y 20 pacientes (18.5%) están en RCyC. En la literatura se reportan tasas de respuesta citogenética completa (RCyC) con imatinib como primera línea del 80%, mientras que con dasatinib o nilotinib, las tasas son del 90% (41, 45).

El cambio a la segunda línea de tratamiento reportó que 50% de los pacientes alcanzara RMP 4.5 y los pacientes en respuesta óptima (RMM+RMP) fue del 71%, tanto con nilotinib como con dasatinib. En pacientes intolerantes a imatinib en fase crónica, las tasas de respuesta citogenética mayor y respuesta citogenética completa fueron de 76 y 75%, respectivamente (66, 67). Shah et al. (68) reportaron respuestas del 71 y 63%, respectivamente. Los pacientes con enfermedad resistente a imatinib en fase crónica tuvieron tasas de respuesta citogenética mayor y respuesta citogenética completa del 51 y 40 %, respectivamente (66, 67); en este sentido Shah et al. (68) mencionaron que dichas respuestas fueron del 50 y del 36 %, respectivamente en su estudio. Por su parte, el Nilotinib, que se evaluó en 194 pacientes en fase crónica y con enfermedad resistente a imatinib, provocó tasas de respuesta citogenética mayor y respuesta citogenética completa del 48 y 30%,

respectivamente; mientras que dichas tasas fueron del 47 y el 35 % en los pacientes con enfermedad intolerante al imatinib (69).

Dado que los TKI son potentes e incluso pueden ser curativos y en virtud de que el resultado del alotrasplante depende de factores como el momento, la aplicación de un algoritmo terapéutico es particularmente sensible, el especialista tiende a considerar cualquier respuesta inferior a la óptima como insatisfactoria, lo que puede traducirse rápidamente en fracaso. Entre más ambicioso es el objetivo de la terapia, mayor será la tendencia a anticipar la respuesta y a cambiar oportunamente a otro tratamiento. Los límites entre la respuesta óptima, advertencia y el fracaso se asocian; sin embargo, es conveniente buscar confirmación repitiendo las pruebas apropiadas, antes de tomar una decisión terapéutica (65).

CONCLUSIONES

El imatinib demostró ser una alternativa efectiva como terapéutica en pacientes con leucemia mieloide crónica, particularmente en quienes tienen una escala de riesgo bajo y que no tienen acceso económico a otras terapias de mayor costo.

Los TKI de segunda generación nilotinib y dasatinib, utilizados en el tratamiento de segunda y tercera línea, fueron efectivos para lograr respuestas citogenéticas y moleculares, cuando se hace un cambio temprano en cuanto se documenta falla o intolerancia al mismo, haciendo hincapié en la vigilancia estrecha de los pacientes y de los efectos adversos de los medicamentos, para realizar una elección más precisa del TKI de acuerdo con las comorbilidades.

La escala ELTS demostró tener un valor predictivo positivo superior al de las escalas de Sokal, Hasford y EUTOS, lo que permite hacer una estratificación más exacta del riesgo del paciente y, así, hacer una mejor selección del TKI a usar en cada paciente.

RECOMENDACIONES

Los resultados de este trabajo podrán ser la base de un protocolo de retiro de TKIs en nuestra población debido a que observamos alta proporción de pacientes con RMP 4.5. Desafortunadamente, la RMT no fue una herramienta disponible cuando se tuvo disponible el imatinib; sin embargo, se cuenta con expedientes completos que permitirían evaluar la RMT y, de acuerdo con los resultados, considerar el retiro del imatinib y iniciar nuestro grupo libre de tratamiento.

A la luz de nuestros resultados surge la propuesta del desarrollo de nuevos estudios que demuestren que en realidad la escala ELTS es superior para la identificación de pacientes con riesgo alto y que soportan nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Q, Lin X, Chen H, Gong J, Li Z, Chen X. Co-existence of isodicentric Ph chromosomes and the three-way Ph chromosome variant t (3; 9; 22)(p21; q34; q11) in a rare case of chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4599–603.
2. González AR. Leucemia mieloide crónica, paradigma de tratamiento en Oncohematología. *Revista Cubana de Hematología.* 2020;36(3):e1308.
3. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Revista de Investigación Clínica.* 2009;61(3):221–32.
4. Cross NCP, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia.* 2002;16(7):1207–12.
5. Clarkson B, Strife A, Wisniewski D, Lambek CL, Liu C. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. *Leukemia.* 2003;17(7):1211–62.
6. Deininger MWN, Vieira S, Mendiola R, Schultheis B, Goldman JM, Melo J V. BCR-ABL tyrosine kinase activity regulates the expression of multiple genes implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. *Cancer Res.* 2000;60(7):2049–55.
7. Sawyers CL. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukaemia. *Cancer Surv.* 1992;15:37.
8. Wang JYJ. Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene.* 2000;19(49):5643–50.
9. Jørgensen HG, Holyoake TL. A comparison of normal and leukemic stem cell biology in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol.* 2001;19(3):89–106.
10. Dash AB, Williams IR, Kutok JL, Tomasson MH, Anastasiadou E, Lindahl K, et al. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002;99(11):7622–7.
11. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood.* 2004;103(11):4010–22.
12. Verfaillie CM, Hurley R, Lundell BI, Zhao C, Bhatia R. Integrin-Mediated Regulation of Hematopoiesis: Do BCR/ABL-Induced Defects in Integrin Function Underlie the Abnormal Circulation and Proliferation of CML Progenitors? *Acta Haematol.* 1997;97(1–2):40–52.

13. Shet AS, Jahagirdar BN, Verfaillie CM. Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression. *Leukemia*. 2002;16(8):1402–11.
14. Gutiérrez-Castellanos S, Cruz M, Rabelo L, Godínez R, Reyes-Maldonado E, Riebeling-Navarro C. Differences in BCL-XL expression and STAT5 phosphorylation in chronic myeloid leukaemia patients. *Eur J Haematol*. 2004;72(4):231–8.
15. Sill H, Goldman JM, Cross NC. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. 1995;
16. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ramírez-Cabrera JM, Reyes-Núñez V, Rodríguez-Cedeño HM, Garcés-Eisele J. Molecular monitoring of the treatment of patients with BCR/ABL (+) chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clin*. 2001;53(3):235–9.
17. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu R V, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys*. 2014;53(1):55–63.
18. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An overview and update of chronic myeloid leukemia for primary care physicians. *Korean J Fam Med*. 2015;36(5):197.
19. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, Hernández-Ruiz E, Leyto-Cruz F, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):34–62.
20. Steegmann JL, Gómez Casares MT, Pérez Encinas M. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. SEHH; 2014.
21. VADEMECUM. Imatinib [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-imatinib-l01xe01>
22. Colomer MC. [Medicamentos de vanguardia] Imatinib. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2003;22(1):138–40.
23. Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gac Med Mex*. 2013;149(6):646–54.
24. (AEMPS) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica imatinib sandoz 400mg comprimidos recubiertos película EFG [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80784/FichaTecnica_80784.html#:~:te

xt=La dosis recomendada de imatinib es de 100 mg%2Fdía, una respuesta insuficiente al tratamiento.

25. (AEMPS) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica dasatinib teva 20mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84091/FT_84091.html#:~:text=La dosis de inicio recomendada,día \(ver sección 4.4\).](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84091/FT_84091.html#:~:text=La dosis de inicio recomendada,día (ver sección 4.4).)
26. (AEMPS) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica tasigna 200mg cápsulas duras [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07422003/FT_07422003.html
27. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol.* 2021 Mar 18;14(1):44.
28. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia.* 2014;28(10):1988–92.
29. Murthy GSG. How I Manage Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Perspectives from Clinical Practice. *Blood Lymphat Cancer.* 2022;12:1.
30. Hehlmann R. CML—where do we stand in 2015? Vol. 94, *Annals of hematology.* Springer; 2015. p. 103–5.
31. Wang W, Cortes JE, Tang G, Khoury JD, Wang S, Bueso-Ramos CE, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2016/03/22. 2016 Jun 2;127(22):2742–50.
32. Ernst T, La Rosée P, Müller MC, Hochhaus A. BCR-ABL mutations in chronic myeloid leukemia. *Hematology/Oncology Clinics.* 2011;25(5):997–1008.
33. Branford S, Wang P, Yeung DT, Thomson D, Purins A, Wadham C, et al. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2018;132(9):948–61.
34. Home [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.leukemia-net.org/home/>
35. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010 Jan 21;115(3):453–74.

36. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020 34:4 [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Oct 3];34(4):966–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>
37. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 8 [cited 2022 Apr 25];122(6):872. Available from: [/pmc/articles/PMC4915804/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915804/)
38. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* [Internet]. 2009 Feb 26 [cited 2022 Apr 25];113(9):1875–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812465/>
39. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020 34:4 [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2022 Apr 25];34(4):966–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>
40. Ibarra-Hernández A, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiz A. Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(3):267–9.
41. Ohanian M, Kantarjian HM, Quintas-Cardama A, Jabbour E, Abruzzo L, Verstovsek S, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(2):155–62.
42. Chaves Sevilla P. Estudio descriptivo retrospectivo de la efectividad del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo tratados en el Servicio de Hematología del Hospital México del año 2012 a 2017. 2019;
43. Santos-Macías JE, Báez de la Fuente E, Salas-Delgado A. Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. *Gac Med Mex*. 2016;152(3):334–8.
44. Pavlovsky C, Fernández I, Pavlovsky MA, Sackmann F, Remaggi G, Pavlovsky S. Diez años de seguimiento y monitoreo de 87 pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de cinasa de tirosina:

experiencia en FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina. *Revista de Hematología*. 2011;12(1):11–6.

45. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2022 Oct 3];376(10):917–27. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1609324>
46. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Oct 3];31(11):2398–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804124/>
47. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul 10 [cited 2022 Oct 3];34(20):2333–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217448/>
48. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *Ulster Med J*. 2007 Jan;76(1):8–17.
49. Fenu E, O'Neill SS, Insuasti-Beltran G. BCR-ABL1 p210 screening for chronic myeloid leukemia in patients with peripheral blood cytos. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1458–64.
50. Meza-Espinoza JP, González-García JR, Contreras-Gutiérrez JA, Picos-Cárdenas VJ (2022) Leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica. *Rev Med UAS*, 12(3):257-271. <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.010>
51. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. [The age and sex frequencies of patients with leukemia seen in two reference centers in the metropolitan area of Mexico City]. *Gac Med Mex* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Sep 4];153(1):44–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128805/>
52. Collins RK, Jackson JF, Morrison FS, Meydrech EF. Spleen size and chromosome analysis as prognostic factors in chronic myelogenous leukemia. *South Med J* [Internet]. 1979 [cited 2022 Sep 4];72(6):642–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/287200/>

53. Romero, M., Chávez, D., De los Ríos, M., Álvis-Guzmán, N. 2014. Cost-effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. *Biomédica* 34:48-59doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1446>.
54. Smith BD. Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia: The Impact of Its Effectiveness and Long-term Side Effects. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2011 Apr 6 [cited 2022 Sep 4];103(7):527–9. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/103/7/527/2517231>
55. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2022 Sep 4];376(10):917–27. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1609324>
56. Villanueva-Luna J, Santrich-Martínez A, Reina-Revelo M. 2017.³ Determinación de la respuesta óptima al tratamiento de primera línea con Nilotinib, Imatinib o Dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica durante el periodo 2005-2015 *Unimetro*, 35(62):41-46 <http://www.unimetro.edu.co/wp-content/uploads/2021/07/7.-enero-junio-2017.pdf#page=41>
57. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 5];35(2):440–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414482/>
58. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, Souza C de, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Sep 5];12(9):841–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856226/>
59. Sato E, Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Ishikawa M, Nakazato T. et al. 2020. The EUTOS long-term survival score predicts disease-specific mortality and molecular responses among patients with chronic myeloid leukemia in a practice-based cohort. *Cancer Med.* 9 (23): 8931-8939. doi: [10.1002/cam4.3516](https://doi.org/10.1002/cam4.3516)
60. Pffirmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020, 34(8):2138-2149. doi: [10.1038/s41375-020-0931-9](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9).

61. Riveros D, Moiraghi B, Enriko A, Milone J. 2011. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica del adulto. *Hematología*, 15(1); 8-14. <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol15.n1.8-14.pdf>.
62. Martínez-Cordero H, Enciso-Olivera L, Arenas J, Camargo C, Huertas A. Caracterización clínica de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica tratados en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*;6(2):35. <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/94>
63. Pérez-Zúñiga JM, Vicenteño-Luna FJ, Reséndiz-Olea R, Martínez-Ríos A, García-Sánchez R. (2019). ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente? *Medicina Interna de México*, 35(5);696-702. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2610>
64. Varela, A. I. (2021). Leucemia mieloide crónica: resiliencia para el manejo de la resistencia. In *Hematología: Volumen 25-Educacional-XXV Congreso Argentino de Hematología* (Vol. 4, p. 313). Sociedad Argentina de Hematología.
65. Bacarani MI, 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. (2009). Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*, 27: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.25.0779>
66. Hochhaus A, Kantarjian HM, Bacarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007;109:2303–2309. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047266>
67. Hochhaus A, Bacarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22:1200–1206. doi: 10.1038/leu.2008.84.
68. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. 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;26:3204–3212. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.14.9260>
69. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (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*. 2008;110:3540–3546. doi: 10.1182/blood-2007-03-080689.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Análisis de respuesta a tratamiento en adultos con leucemia mieloide crónica tratados con primera y subsecuentes líneas de manejo, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI”

No. folio: _____ **Edad:** _____ años **Sexo:** () Masculino () Femenino

Edad del diagnóstico _____ años	Razón de fracaso a primera línea () Si () No
Fase del diagnóstico () Fase crónica () Fase acelerada () Fase blástica	Tiempo de tratamiento de primera línea () Si () No
Clasificación de Hasford _____ puntos	Segunda línea () Si () No
Clasificación de Sokal _____ puntos	Medicamento de segunda línea () Dasatinib () Nilotinib
Exposición previa a interferón () Si () No	Razón fracaso a segunda línea () Si () No

Respuesta citogenética a 6 meses <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tiempo de tratamiento de segunda línea <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Respuesta citogenética a 1 año <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tercera línea <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Respuesta molecular a 12 meses <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Medicamento de tercera línea <input type="checkbox"/> Dasatinib <input type="checkbox"/> Nilotinib
Respuesta molecular profunda <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tiempo de tratamiento de segunda línea <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Fracaso a primera línea <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Estatus vital <input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Muerto