



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Retraso en la determinación de mutaciones TPMT en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil De México Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Hematología Pediátrica



P R E S E N T A:

Dra. Carla Cárdenas Catalán

TUTOR:

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo

Dra. María Guadalupe Jean Tron

CIUDAD DE MÉXICO

Febrero 2025





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

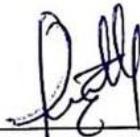
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



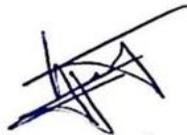
Autor

Dra. Carla Cárdenas Catalán
R5 Hematología pediátrica



Tutora Académica

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo
Médico Adscrito, Hematología pediátrica



Tutora Metodológica

Dra. María Guadalupe Jean Tron
Unidad de Investigación en Ética Aplicada

Hoja de Firmas

Dedicatoria

Para mi esposo, por apoyarme y creer en mi a lo largo de estos dos años.

Aquí empieza una nueva etapa.

Para mis pacientes, por ser mi motor en mi búsqueda de ser una mejor médico.

Gracias por enseñarme tanto.

Para mis amigos, por perdonar mi ausencia y acompañarme en mis logros.

Voy a reponer el tiempo.

Para mis papás, por preocuparse y querer lo mejor para mí.

Espero esten orgullosos.

Para mi yo de niña.

Lo logramos.

Índice

Hoja de Firmas.....	2
Dedicatoria	3
Índice	4
Introducción	5
Marco teórico.....	6
Planteamiento del problema	10
Pregunta de investigación.....	11
Justificación	12
Hipótesis.....	13
Objetivos	14
Métodos	16
Plan de análisis estadístico.....	19
Descripción de variables	20
Resultados	21
Discusión	26
Conclusión	29
Cronograma de actividades.....	30
Referencias bibliográficas	31
Limitaciones del estudio.....	36
Anexos.....	37

Introducción

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pediatría ha cambiado radicalmente en los últimos 80 años y con el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento, la sobrevivencia de estos pacientes ha mejorado considerablemente^{1,2}.

Ante las favorables tasas de curación reportadas con los protocolos actuales, los objetivos en el desarrollo de estos esquemas de tratamiento han expandido sus objetivos para incluir esfuerzos en disminuir la toxicidad de los fármacos y con ello las secuelas atribuibles al tratamiento. Una de las estrategias para lograr esto, es a través de la individualización del tratamiento con el ajuste de dosis de agentes quimioterapéuticos como es el caso de la 6 mercaptopurina (6MP) cuya toxicidad puede verse afectada por mutaciones de la tiopurin-metil-transferasa (TPMT)³. Existen múltiples líneas de investigación dedicadas a establecer el impacto clínico de la determinación de polimorfismos para TPMT y el ajuste de dosis de 6MP. De igual forma, el presente trabajo se une a dichos esfuerzos para evidenciar la importancia de la detección oportuna de estos polimorfismos y reducir complicaciones relacionadas con toxicidad secundaria a 6MP.

Marco teórico y antecedentes

Las leucemias agudas son la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica con una incidencia de 20-35 casos por millón de habitantes al año⁴. Este grupo de neoplasias hematológicas representan aproximadamente 50% de los casos de cáncer en menores de 15 años. En México esta proporción se mantiene, sin embargo, con una incidencia mayor. De acuerdo con el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes, en 2010 se reportó una incidencia de leucemia de 75.3 casos nuevos por millón de habitantes en México⁵. Llama la atención que, en estudios realizados en Estados Unidos, la población latina cuenta con los índices más elevados en comparación con otros grupos étnicos estudiados. Así mismo, la Ciudad de México cuenta con una de las tasas de incidencia más altas en el mundo⁶.

Ahora bien, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el 83% de los casos de Leucemia en México por lo que su alta incidencia respecto a todas las neoplasias infantiles ha vuelto a esta enfermedad, foco de atención para el desarrollo de múltiples protocolos de tratamiento a nivel mundial. Desde los primeros casos de remisión en 1948 gracias a la aminopterina (antagonista del ácido fólico) diseñada por el Dr. Farber¹, hasta la actualidad donde se cuentan con tasas de curación arriba del 83% en países desarrollados², se han descrito múltiples factores involucrados en el éxito del tratamiento, siendo algunos dependientes de los avances en protocolos de tratamiento, el subtipo de leucemia, la población en la que se aplica y las características individuales que recibe dicho tratamiento⁷. Dentro de los factores intrínsecos del paciente se encuentra la

farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética⁴, es decir, como interactúa el individuo con los tratamientos ofrecidos.

En todos los protocolos utilizados en la actualidad, uno de los fármacos más utilizados como terapia de mantenimiento de los protocolos para LLA es la 6-mercaptopurina⁸ (6MP).

La 6MP es una prodroga por sí misma y el metabolito de otra prodroga (azatioprina), es decir que cuenta con varias vías metabólicas para ejercer su función⁸. Respecto a la farmacocinética y farmacodinamia de este fármaco, es importante destacar que su absorción es rápida, así como su eliminación (1 -2 horas), sin embargo, es difícilmente absorbida cuando se encuentra acompañada de otros alimentos⁹. La 6MP cuenta con 3 vías metabólicas descritas, sin embargo, con gran variabilidad en cuanto a las fracciones del fármaco que toman cada una de las vías metabólicas¹⁰.

La primera ruta metabólica consiste en la conversión a 6- ácido tiourico a través de la xantina oxidasa. Esta vía metabólica lleva a la inactivación de la 6MP¹¹. La segunda ruta es aquella en donde funciona como una prodroga que lleva a la formación de 6- tioguanin nucleótido cuya forma desoxigenada es incorporada al ADN (ADN-TG) de las células con el fin de activar los sistemas de reparación de ADN post- replicación y llevar a la apoptosis (Figura 1). Finalmente, la tercera vía metabólica es la tiometilación que ocasiona la inhibición de síntesis de purinas de novo¹².

En la figura 1, se observa la participación de una enzima citoplasmática llamada Tiopurin-metil- transferasa (TPMT) misma que es encargada de la

metilación de los análogos de purinas (i.e. 6MP) lo que transforma a la 6MP en metabolitos inactivos como la S-metilmercaptapurina¹³.

Como se mencionó previamente, existen variables individuales que pueden influir en la efectividad del tratamiento. En el presente estudio, nos enfocaremos en las mutaciones de la TPMT en el metabolismo de la 6MP lo que puede ocasionar una mayor toxicidad a este fármaco lo que a su vez lleva a suspensión en el tratamiento ya sea por citopenias secundarias por debajo de los rangos permisibles para continuar con el tratamiento como por hospitalizaciones secundarias a infecciones. Los pacientes con polimorfismos del gen para TPMT ocasionan una deficiencia en esta enzima que lleva a una mayor toxicidad y mielosupresión⁸.

La deficiencia de TPMT tiene un patrón de herencia autosómica codominante¹³. Existen 29 polimorfismos descritos de los cuales, TPMT 2, TPMT 3A, TPMT 3B y TPMT 3C representan 95% los casos¹⁴ con diferente distribución epidemiológica siendo la variante TPMT*3A la más predominante en población latina y caucásica¹³. Se estima que aproximadamente 10% de la población cuenta con actividad intermedia de la TPMT. La asociación genotipo-fenotipo sugiere que la presencia de una mutación heterocigota en cualquiera de las variantes ocasiona una actividad disminuida de la actividad enzimática al 50%¹³. De esta forma es que los polimorfismos para TPMT pueden ocasionar un reto en el tratamiento de los pacientes oncológicos especialmente aquellos con LLA¹⁵.

De acuerdo con el protocolo Total XVI del hospital St. Jude Children's Research Hospital, la determinación de TPMT debe ser realizada en todos los

pacientes al día 5 tras el inicio de la inducción a la remisión. Así mismo, establece que los pacientes que tengan algún defecto en el gen TPMT a una dosis con reducción del 30% comparada con la dosis habitual para cada fase del tratamiento¹⁶.

Planteamiento del problema

La mutación TPMT se encuentra en aproximadamente 10% de la población mundial, lo que confiere un mayor riesgo de toxicidad ante el uso de análogos de purinas como la 6MP. El protocolo Total XV del St. Jude Children's Research Hospital es el actualmente implementado en nuestra institución. En dicho protocolo, se recomienda la búsqueda de polimorfismos para TPMT de forma rutinaria al inicio de la inducción a la remisión, sin embargo, en nuestra institución, este estudio no se realiza de forma rutinaria sino hasta contar con datos clínicos de toxicidad de tal forma en que se expone al paciente a la suspensión temporal de la quimioterapia por mielosupresión, y/o infecciones que ameriten hospitalización, retrasando el tratamiento y poniendo en riesgo la sobrevida.

En el presente trabajo, se busca describir a la población a la que se le ha realizado la medición de la mutación TPMT con el fin de determinar el momento y los retrasos potencialmente evitables derivados del retraso en la determinación de estos polimorfismos.

Pregunta de investigación

En los pacientes con leucemia linfoblástica aguda diagnosticados de 2020-2023 a quienes se les ha realizado determinación de TPMT, ¿En qué momento del protocolo de tratamiento se realizó el estudio? Y ¿Qué complicaciones potencialmente prevenibles presentaron estos pacientes debido al retraso en la determinación de estos polimorfismos?

Justificación

Con el desarrollo de nuevos protocolos de tratamiento contra la Leucemia Linfoblástica Aguda y el cáncer en general, se ha buscado individualizar el tratamiento de tal forma que se mantenga la efectividad y se reduzca toxicidad y secuelas. Si bien las terapias individualizadas son un reto económico para los sistemas de salud, es importante buscar su adaptación para brindar una mejor atención y desenlace.

Como se expresó previamente, la determinación de polimorfismos de TPMT permiten ajustar dosis de tratamiento con 6-mercaptopurina con el fin de reducir toxicidad y con ello retrasos en la administración de quimioterapia ya sea por aplasia medular o por eventos infecciosos y hospitalizaciones.

En nuestra Institución, la determinación de polimorfismos para TPMT no se realiza de forma rutinaria como es sugerido en el protocolo del St. Jude Children's Research Hospital Total XV, mismo que es el implementado actualmente por nuestro instituto. El presente trabajo es un estudio piloto descriptivo de los pacientes con LLA a cargo del servicio de hematología a quienes se les ha realizado esta determinación. Esto con el fin de analizar si estos pacientes generaron un beneficio a partir del ajuste de tratamiento.

Hipótesis

La determinación de polimorfismos de TPMT son herramientas auxiliares importantes en el tratamiento de los pacientes con LLA de tal forma que su determinación temprana puede disminuir la toxicidad por 6 mercaptopurina.

Objetivos

1.- Determinar la etapa del tratamiento (de acuerdo al protocolo Total XV) en el cuál se realizó el estudio de polimorfismos para TPMT en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados del 2020-2023 en el servicio de hematología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

2.- Describir las complicaciones presentadas por los pacientes durante el tratamiento previo a la determinación de polimorfismos de TPMT y ajuste de dosis de 6MP.

a. Describir el tiempo promedio (días) en el que fue suspendido el tratamiento quimioterapéutico ya sea por mielosupresión, infección u hospitalización previo a la determinación de polimorfismos para TPMT.

b. Describir el número de hospitalizaciones promedio previo a la determinación de polimorfismos para TPMT.

3.- Describir las complicaciones presentadas por los pacientes durante el tratamiento posterior a la determinación de polimorfismos de TPMT y ajuste de dosis de 6MP.

a. Describir el tiempo promedio (días) en el que fue suspendido el tratamiento quimioterapéutico ya sea por mielosupresión, infección u hospitalización posterior a la determinación de polimorfismos para TPMT.

b. Describir el número de hospitalizaciones promedio posterior a la determinación de polimorfismos para TPMT.

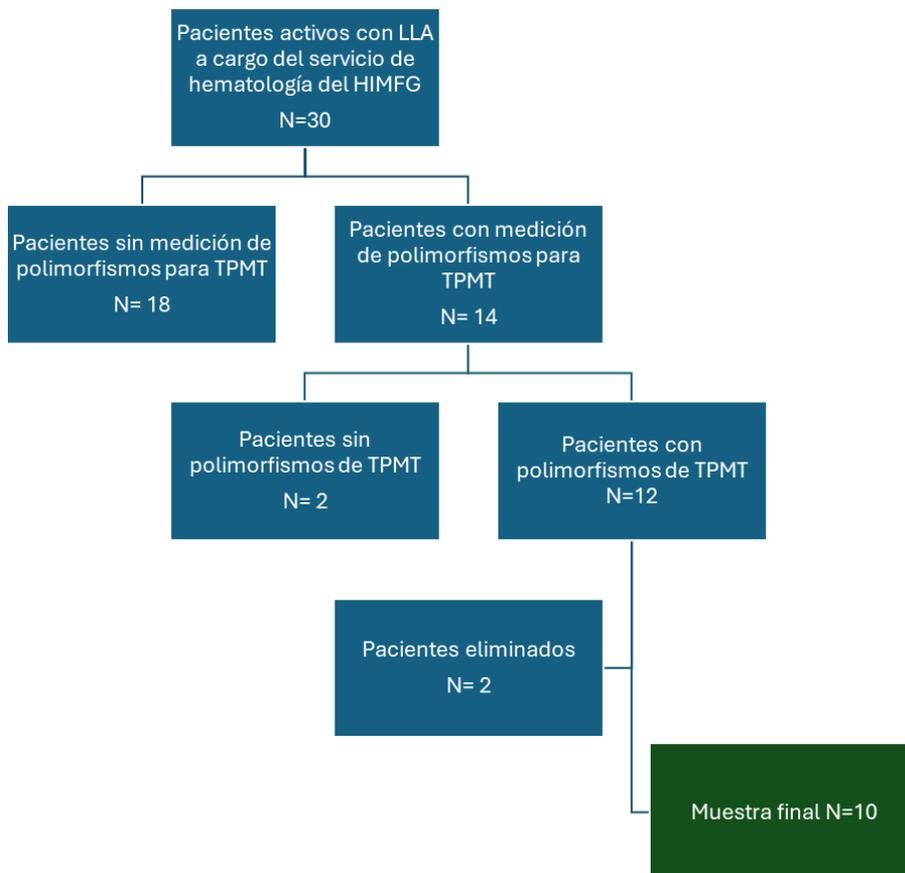
4.- Comparar el número de eventos de complicaciones previo y posterior a la determinación de polimorfismos TPMT para cada paciente y el promedio general.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio piloto retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal.

Población



La población del presente estudio esta conformada por pacientes de 0-18 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa al momento de este estudio con fecha de corte el 20/03/2024 y que se encuentran en manejo a cargo

del servicio de hematología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. De esta población, se incluyeron únicamente a aquellos pacientes con mutación TPMT positiva. Se obtuvo una muestra de 12 pacientes de los cuales dos fueron eliminados puesto que, a pesar de presentar mutación identificada, no se realizó modificación en el tratamiento, en el primer caso por ausencia de clínica compatible con toxicidad y en el segundo caso porque la mutación fue tomada a menos de 2 semanas del cierre del estudio por lo que no recibió 6 mercaptopurina posterior a la prueba y antes de la fecha de corte.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes de 0-18 años con diagnóstico de LLA con tratamiento a cargo del servicio de hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. En quienes se les haya realizado determinación de polimorfismos de TPMT y hayan obtenido un resultado positivo para la presencia de algún polimorfismo.

Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes no se les haya realizado estudio de determinación de polimorfismos de TPMT.
2. Pacientes con resultado negativo a la detección de polimorfismos de TPMT.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que hayan fallecido durante el tratamiento.
2. Pacientes que tengan complicaciones crónicas o graves que hayan requerido suspensión por más de >30 días continuos de quimioterapia ya sea antes o después de la determinación de TPMT.
3. Pacientes a los que a pesar de contar con mutación TPMT identificada, no se les realizó modificación en el tratamiento previo a la fecha de corte.

Plan de análisis estadístico

Con base en los estudios obtenidos de los 10 pacientes pertenecientes a la muestra, se realizaron cálculos de tendencia central (media, moda y mediana) pre-prueba y post- prueba. Se obtuvo una relación de días sin tratamiento y eventos de hospitalización con respecto a días transcurridos desde el diagnóstico y hasta la prueba y de la prueba hasta la fecha de corte.

Finalmente se compararon los grupos pre y post- prueba con lo que se obtuvo un porcentaje de reducción de días de tratamiento suspendido y eventos de hospitalización.

Descripción de variables

Nombre	Unidad	Tipo de variable	Descripción
<i>Registro</i>	Número	Discreta	Número de identificación del paciente
<i>Sexo</i>	1: Femenino 2: Masculino	Cualitativa dicotómica	
<i>Edad</i>	1 -- 18	Continua	Años de vida cumplidos
<i>Protocolo usado</i>	1: Total XIII 2: Total XV	Nominal	Protocolo de tratamiento que recibió el paciente
<i>Semana de tratamiento en la que se hizo la prueba</i>	1: Inducción a la remisión 2: Consolidaciones 3: Mantenimiento Semana 1-20 4: Mantenimiento Semana 21-40 5: Mantenimiento Semana 41-60 6: Mantenimiento Semana 61-80 7: Mantenimiento Semana 81-100 8: Mantenimiento Semana >100	Ordinal	Fase del tratamiento en el que se realizó el estudio
<i>Días de terapia suspendida por mielosupresión/infección/hospitalización previo a la determinación</i>	1 -- ∞	Cuantitativa continua	Número de días en que se suspendió el tratamiento previo a la realización de la prueba
<i>Eventos de hospitalización previos a la determinación de polimorfismos de TPMT</i>	1 -- ∞	Cuantitativa continua	Número de eventos en los que el paciente tuvo que ser hospitalizado y suspendió tratamiento previo a la realización de la prueba
<i>Días de terapia suspendida por mielosupresión/infección/hospitalización posterior a la determinación</i>	1 -- ∞	Cuantitativa continua	Número de días en que se suspendió el tratamiento previo a la realización de la prueba
<i>Eventos de hospitalización posterior a la determinación de polimorfismos de TPMT</i>	1 -- ∞	Cuantitativa continua	Número de eventos en los que el paciente tuvo que ser hospitalizado y suspendió tratamiento posterior a la realización de la prueba
<i>Fase actual de tratamiento</i>	1: Inducción a la remisión 2: Consolidaciones 3: Mantenimiento Semana 1-20 4: Mantenimiento Semana 21-40 5: Mantenimiento Semana 41-60 6: Mantenimiento Semana 61-80 7: Mantenimiento Semana 81-100 8: Mantenimiento Semana >100 9: Vigilancia	Cuantitativa continua	Fase del tratamiento en el que se encuentra actualmente el paciente.

Resultados

Descripción de la muestra.

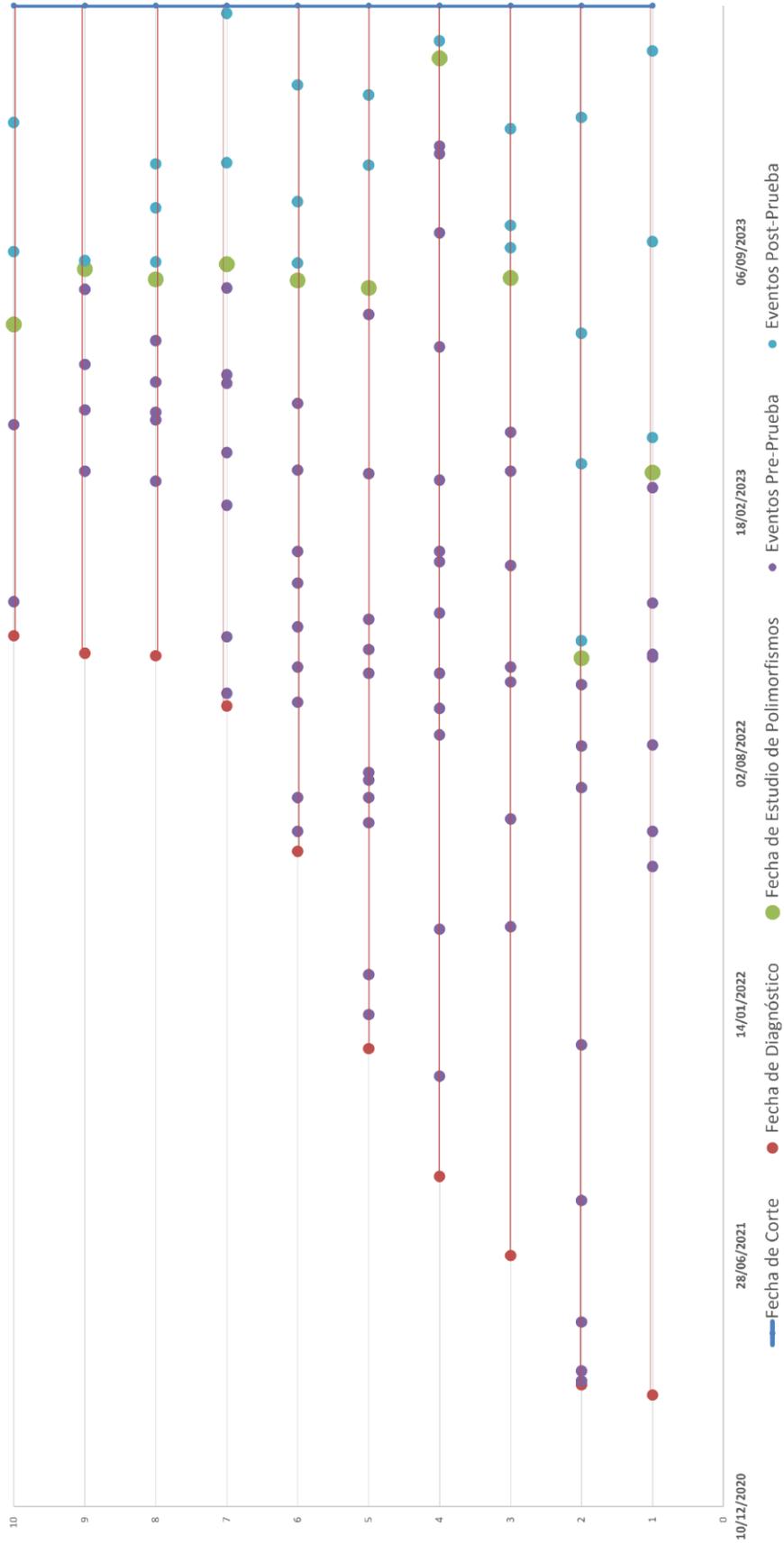
De los 10 pacientes incluidos en los resultados, la edad promedio fue de 7.7 años al momento del diagnóstico con un rango de 3 a 16 años. El 50% de los pacientes son de sexo masculino. Así mismo, el 50% de los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo con el protocolo “Total XIII modificado institucional” y el resto con el protocolo Total XV. Todos lo pacientes con polimorfismos detectados fueron heterocigotos.

Tabla 1. Descripción de la muestra.					
Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico (Años)	Protocolo de tratamiento	Riesgo asignado	Fecha de diagnóstico
1	Femenino	18	Total XIII	Alto	09/03/2021
2	Masculino	9	Total XIII	Habitual	17/03/2021
3	Masculino	5	Total XIII	Habitual	28/06/2021
4	Masculino	11	Total XIII	Alto	30/08/2021
5	Masculino	7	Total XIII	Habitual	10/12/2021
6	Femenino	6	Total XV	Bajo	16/05/2022
7	Femenino	6	Total XV	Estándar	09/09/2022
8	Femenino	15	Total XV	Estándar	19/10/2022
9	Femenino	7	Total XV	Estándar	21/10/2022
10	Masculino	11	Total XV	Estándar	04/11/2022

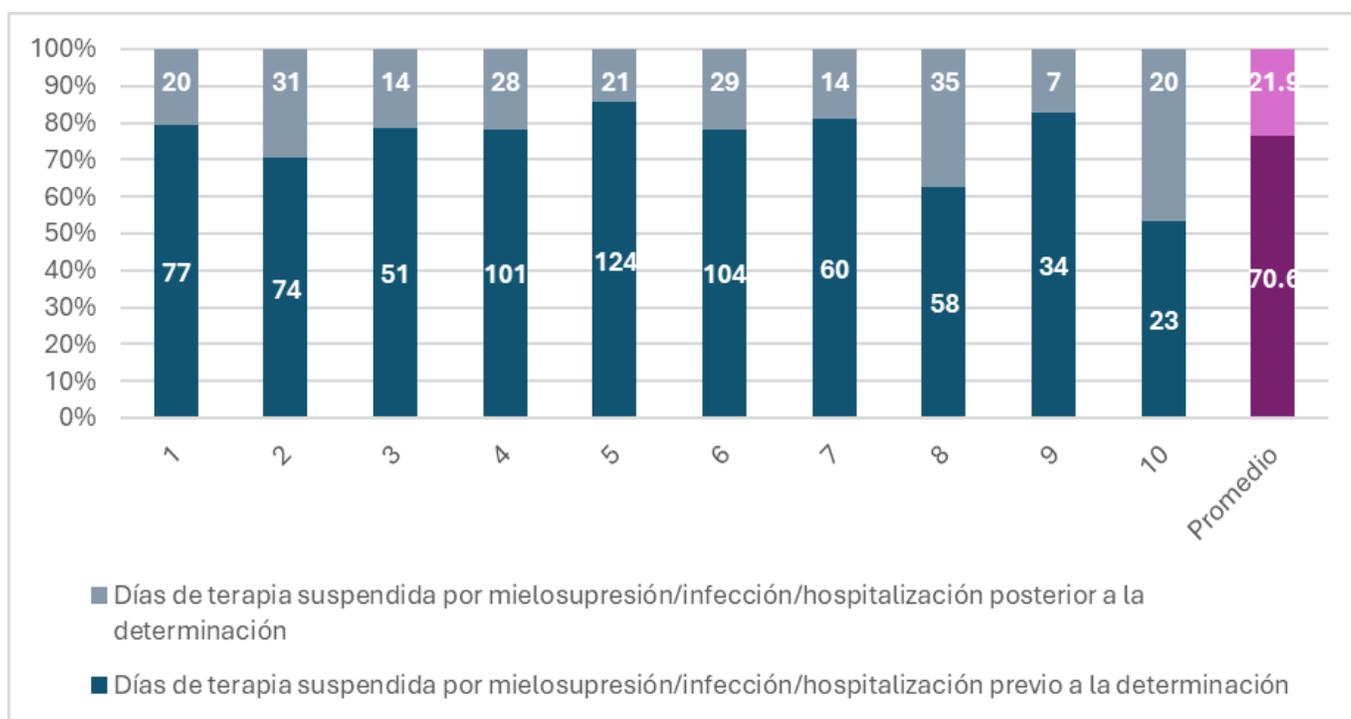
Resultados

En promedio, la determinación de polimorfismos se obtuvo 525 días posterior al diagnóstico de LLA con un rango mínimo de 248 días y un máximo de 891 días posterior al diagnóstico. Todas las determinaciones de polimorfismos fueron realizadas en la fase de mantenimiento entre la semana 13 y 80.

En la gráfica 1, se observa la línea temporal de cada paciente desde la fecha del diagnóstico hasta el punto de corte realizado el 20 de marzo del 2024. Se representan todos los eventos de suspensión de quimioterapia sin distinción del tipo de evento (hospitalización, citopenias secundarias) ni duración en la suspensión del tratamiento. Los puntos morados representan estos eventos, previo a la determinación de polimorfismos, el punto verde el momento en el que se realizó la prueba cada paciente y los puntos azules, los eventos ocurridos después de la determinación de la prueba y ajuste de tratamiento con reducción del 25% de la dosis correspondiente de 6- mercaptopurina.



En la gráfica 2 se exponen los 10 pacientes incluidos en este estudio y el resultado promedio donde el total de días de quimioterapia suspendida representan el 100% de cada columna y se fracciona dependiendo del porcentaje de días de quimioterapia suspendida previo a la medición de polimorfismos y ajuste del tratamiento (en la porción inferior) y el porcentaje de días de quimioterapia suspendida posterior a la determinación de polimorfismos y ajuste del tratamiento. En todos los casos la mayoría de los días sin quimioterapia fueron previo a la determinación de polimorfismos y ajuste de tratamiento.



En promedio, se suspendieron 70.6 días de quimioterapia en 525 días desde el diagnóstico a la realización de la prueba. Así mismo, con 21.9 días de

quimioterapia suspendida en el transcurso de 248.3 días promedio desde la prueba hasta la fecha de corte el 20/03/2024.

Se realizó una relación del promedio de los días sin quimioterapia entre los días transcurridos previo y posterior a la determinación del polimorfismo obteniendo como resultado las siguientes afirmaciones:

1.- En el grupo previo a la determinación del polimorfismo y ajuste de tratamiento, se suspendió la quimioterapia durante 13.4 días por cada 100 días transcurridos.

2.- En el grupo posterior a la determinación del polimorfismo y ajuste de tratamiento, se suspendió la quimioterapia durante 8.8 días por cada 100 días transcurridos.

3.- Las dos previas afirmaciones corresponden a un porcentaje de reducción de días de quimioterapia suspendida del 34.4% en el grupo posterior al ajuste del tratamiento con respecto al previo al ajuste.

Respecto a los eventos de hospitalización, en promedio hubo una hospitalización por paciente posterior al ajuste del tratamiento con 3.9 hospitalizaciones previo al ajuste de tratamiento por lo que se detectó una reducción del 74.4% de hospitalizaciones independientemente de los días transcurridos en cada uno de los grupos.

Discusión

Como se observó en la sección de resultados, en los 10 casos descritos, hubo una disminución en eventos de hospitalización y días sin quimioterapia en la etapa posterior a la realización de la prueba y ajuste de tratamiento comparado con los eventos presentados posterior a la realización de la prueba. Adicionalmente se ajustaron los resultados en proporción a los días transcurridos en cada grupo, manteniendo la misma tendencia con menor incidencia de eventos (hospitalizaciones, mielotoxicidad grave u otras complicaciones) posterior a la prueba. Como se puede observar en la gráfica 1, el momento de la determinación de polimorfismos para TPMT puede variar siendo que en algunos pacientes se hizo de manera temprana antes de presentar un gran número de eventos de suspensión de quimioterapia o infección y en otros pacientes se realizó en etapas más tardías del tratamiento pero con mayor número de eventos.

Debido a las diferencias de tiempo transcurrido previo y posterior a la determinación de la muestra, se ajustó el número de días de quimioterapia suspendida y hospitalizaciones por el número de días transcurridos previo y posterior a la determinación de la prueba con la finalidad de poder compararlas. Se demostró que efectivamente hay una reducción importante en el número de días de quimioterapia suspendida y hospitalizaciones posterior a la determinación de polimorfismos para TPMT y ajuste de tratamiento siendo del 34.4% y 74.4% respectivamente.

En un estudio realizado en población egipcia, se realizó la determinación de TPMT de forma general en la semana 20 de mantenimiento. El estudio incluyó a 25 pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo Total XV. De los 25 pacientes, 5 no presentaron ninguna mutación para TPMT y de los 20 pacientes restantes, 8 presentaron mutación homocigota y 12 heterocigota. En dicho estudio se documentó una alta prevalencia de polimorfismos para TPMT, así como un aumento importante en la interrupción del tratamiento y complicaciones asociadas a toxicidad comparado con los pacientes sin mutaciones²¹. Si bien la metodología de dicho estudio es diferente, los resultados son congruentes con lo reportado en nuestra muestra.

Otro estudio realizado en la India incluyó 71 pacientes con LLA en tratamiento de acuerdo al protocolo BFM- 90 (del grupo cooperativo Berlin-Frankfurt. Münster-90). Se detectó alguna mutación para TPMT en tan solo 7 paciente (10% de su muestra), sin embargo, la reducción de dosis de tratamiento para 6MP y metotrexate se realizó con base en el recuento leucocitario y de neutrófilos totales, independientemente de la presencia de polimorfismos. En promedio, se reportó una disminución del 31% de la dosis en el grupo correspondiente a los pacientes con TPMT lo que sugiere una correlación clínica entre la mielotoxicidad y la necesidad de ajuste de tratamiento en este grupo de pacientes. Es de llamar la atención que en el grupo de pacientes con TPMT hubo un menor índice de recaídas con mayor supervivencia libre de eventos a tres años²². La metodología de este estudio es completamente diferente al presentado en este trabajo sin embargo, resalta la importancia de las aplicaciones clínicas de la

determinación de la mutación para TPMT, así como el probable beneficio a largo plazo de la terapia individualizada.

Si bien, en el presente estudio no se consideran otras causas no relacionadas a la toxicidad por 6 mercaptopurina que podrían ocasionar suspensión del tratamiento u hospitalizaciones, sí es evidente un cambio en el patrón de estos eventos pre y post determinación de polimorfismos con la subsecuente implementación del ajuste de dosis de 6 mercaptopurina.

Lo antes mencionado sugiere que la determinación de polimorfismos para TPMT en nuestro medio puede ser beneficioso para la individualización del tratamiento y reducir mielotoxicidad y eventos adversos relacionados a la quimioterapia.

Conclusión

En el presente trabajo se ha demostrado que efectivamente, hay una tendencia a disminuir tanto el número de hospitalizaciones como el número de días sin quimioterapia por cualquier razón. El estudio sugiere, que realizar la prueba en fases tempranas podría reducir los eventos de infección y suspensión de quimioterapia de forma general para los pacientes con estas mutaciones.

Con esto, consideramos que es una prueba útil para el tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y que, por lo tanto, merece ser un foco de atención para su implementación oportuna ya sea en todos los casos de LLA o al menos en los casos con datos sugerentes de toxicidad en las primeras semanas de mantenimiento.

Son necesarios más estudios para conocer el costo-beneficio de implementar esta prueba de forma general o dirigida en fases tempranas. Adicionalmente, se requiere de un estudio a largo plazo para determinar si la reducción de 6MP tienen repercusión sobre la mortalidad y/o tasa de recaída.

Cronograma de actividades

Año	2023						2024						
	Mayo	Junio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Fase I													
Definición de tema de investigación													
Búsqueda bibliográfica													
Propuesta de proyecto													
Fase II													
Antecedentes y marco teórico													
Justificación y formación de objetivos													
Diseño de investigación													
Delimitación de población													
Fase III													
Creación de base de datos													
Limpieza de base de datos													
Fase IV													
Análisis estadístico													
Interpretación de resultados													
Elaboración de tablas y gráficos													
Discusión													
Conclusiones													
Fase V													
Revisión													
Edición final													
Impresión y entrega													

Referencias bibliográficas

- 1.- Pui C. H., Evans, W. E., (2014) *A 50- Year journey tu cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia* : Semin Hematol. 2013 Jul; 50(3): 185–196. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
- 2.- Rendón- Macías, M. E., Reyes- Zepeda, N. C., Villasís- Keever, M. A., Serrano- Meneses, J. S., Escamilla-Nuñez, A. (2012), *Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástico agudo. Revisión de las últimas cuatro décadas.* Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.69 no.3 México abr./jun. 2012
- 3.- Adam de Beaumais, T., Fakhoury, M., Medard, Y. et. Al. (2010) *Déterminants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy.* British Journal of Clinical Pharmacology DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03867.x
- 4.- Pérez-Saldivar, M. L., Fajardo-Gutiérrez, A., Bernáldez-Ríos, R., Martínez-Avalos, A., Medina-Sanson, A., Espinosa-Hernández, L., et al. (2011). *Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology.* BMC Cancer, 11(1). doi:10.1186/1471-2407-11-355
- 5.- Rivera-Luna, R., Correa-González, C., Altamirano-Alvarez, E., Sánchez-Zubieta, F., Cárdenas-Cardós, R., Escamilla-Asian, G., et al. (2012). *Incidence of*

childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. International Journal of Cancer, 132(7), 1646–1650. doi:10.1002/ijc.27771

6.- Flores- Lujano J., Duarte- Rodriguez, D. A. Jimenez- Hernandez, E., Martin-Trejo, J. A., Allende- López, A., Peñaloza- Gonzalez, J. G., et al. (2022) *Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL. Front Public Health. 2022; 10: 918921. doi: 10.3389/fpubh.2022.918921*

7.- Jayachandran, Devaraj & Rundell, Ann & Hannemann, Robert & Ramkrishna, Doraiswami. (2012). 278255 Model-Based Individualized Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia.

8.- Tessler, J. Varela, M. S. (2004) *quimioterápicos, antineoplásicos e inmunosupresores. Farmacología II.*

9.- Riccardi R, Balis FM, Ferrara P, Lasorella A, Poplack DG, Mastrangelo R. Influence of food intake on bioavailability of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1986;3(4):319-24. doi: 10.3109/08880018609031233. PMID: 3153245.

10.- Lafolie P, Hayder S, Bjork O, et al. Large interindividual variations in the pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in maintenance therapy of children with

acute leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75: 797–803.

11.- Schmiegelow, K., Nielsen, S. N., Frandsen, T. L., Nersting, J. (2014) *Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:503–517

12. Cornish, J.S., Wirthgen, E. Däbritz, J. (2020) Biomarkers of response to thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Sec. Gastroenterology* Volume 7 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00008>

13.- Gallardo- Córdor, J., Naranjo, P., Atarihuana, S. et al. (2023) *Population-specific distribution of TPMT Deficiency Variants and Ancestry Proportions in Ecuadorian Ethnic Groups: Towards Personalized Medicine Therapeutics and Clinical Risk Management.*

14.- Linga, V. G., Patchva, D. B., Mallavarapu, K. M., Tulasi, V., et al (2014) *Thiopurine methyltransferase polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia.* *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* | Oct-Dec 2014 | Vol 35 | Issue 4

15.- Katara P, Kuntal H. TPMT Polymorphism: When Shield Becomes Weakness. *Interdiscip Sci.* 2016 Jun;8(2):150-155. doi: 10.1007/s12539-015-0111-1. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26297310.

16.- Pui, C. H., Sandlund, J. T. et al (2000) *Total Therapy Study XV for Newly Diagnosed Patients with acute Lymphoblastic Leukemia.* Sta. Jude Children's Research Hospital.

17.- Zhao M, Liang L, Ji L, Chen D, Zhang Y, Zhu Y, Ongaro A. MTHFR gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2016 Jun;17(9):1005-17. doi: 10.2217/pgs-2016-0004. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27270164.

18.- Simone PD, Pavlov YI, Borgstahl GEO. ITPA (inosine triphosphate pyrophosphatase): from surveillance of nucleotide pools to human disease and pharmacogenetics. *Mutat Res.* 2013 Oct-Dec;753(2):131-146. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.08.001. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23969025; PMCID: PMC3827912.

19.- Chiengthong K, Ittiwut C, Muensri S, Sophonphan J, Sosothikul D, Seksan P, Suppipat K, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. NUDT15 c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016 Jan;101(1):e24-

6. doi: 10.3324/haematol.2015.134775. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26405151; PMCID: PMC4697903.

20.- Cornish, J.S., Wirthgen, E. Däbritz, J. (2020) Biomarkers of response to thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease.

21.- El- Rashedy, F. H., Mohammed Ragab, S., Dawood, A. A., Temraz, S. A. (2015) *Clinical implication of thiopurine methyltransferase polymorphism in children with acute lymphoblastic leukemia: A preliminary Egyptian study.* Indian J. Med Paediatr Oncol. 2015 Oct-Dec; 36(4): 265–270. doi: 10.4103/0971-5851.171553

22.- Kapoor, G., Sinha, R., Naithani, R., & Chandgothia, M. (2010). *Thiopurine S-methyltransferase gene polymorphism and 6-mercaptopurine dose intensity in Indian children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia Research, 34(8), 1023–1026.* doi:10.1016/j.leukres.2010.01

Limitaciones del estudio

El presente estudio cuenta con las siguientes limitaciones: En primer lugar, a lo largo del tratamiento quimioterapéutico, se administran otros fármacos que pueden ocasionar aplasia medular y por consecuencia suspensión temporal en el tratamiento o incluso hospitalizaciones. En este estudio no se hace diferencia entre los eventos de hospitalización o suspensión de tratamiento que pudieron o no ser ocasionados por otros agentes.

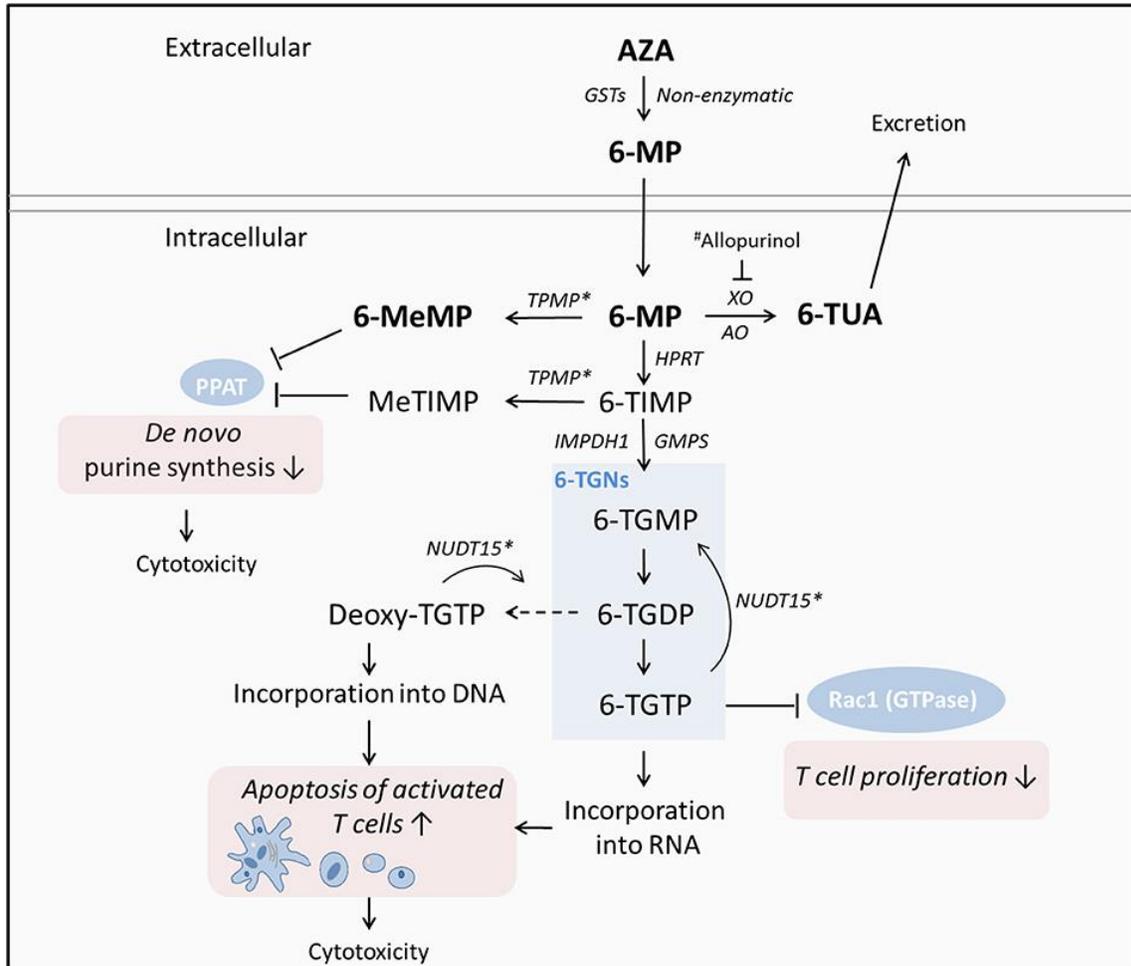
Una segunda limitación es que existen muchas otras mutaciones asociadas a mayor toxicidad a fármacos quimioterapéuticos (i.e. MTHFR¹⁷ e ITPasa¹⁸) incluyendo otras mutaciones que afectan el metabolismo de la 6 mercaptopurina como es el caso de la mutación NUDT15¹⁹.

Como tercera limitación, consideramos el tamaño de la muestra que no es significativa y que por lo tanto, las medidas de tendencia central pueden no ser representativas, sin embargo, es una introducción a protocolos de mayor tamaño de muestra.

Como última limitación, se debe considerar que la intensidad de la quimioterapia se reduce con el avance del protocolo por lo que una disminución en las hospitalizaciones o suspensión de quimioterapia puede ser secundaria a esta menor intensidad en semanas tardías y no necesariamente por el ajuste del tratamiento.

Anexos

Figura 1. Rutas metabólicas de la 6MP. Obtenido de Cornish, J.S., Wirthgen, E. Däbritz, J. (2020) Biomarkers of response to thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease.



AZA, Azatioprina; 6-MP, 6-mercaptopurina; TPMT, Tiopurin S- Metiltransferasa; TUA ácido tioúrico; HPRT, Hipoxantina fosfo- ribosiltransferasa; MeMP, Metilmercaptapurina; TIMP, Tioinosina monofosfato; TGNs, nucleótidos de tioguanina; XO, xantina oxidasa; AO, Aldehído oxidase; TGMP, guanosina monofosfato; TGDP, guanosina difosfato; TGTP, guanosina trifosfato, NUDT15, nudix hidrolasa 15; PPAT, Fosfo-ribosil pirofosfato aminotransferasa; Rac1, Rac GTPasa 1.