



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA CON EL USO DE INHIBIDORES
DE LA TIROSINA CINASA**

TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. VICENTEÑO LUNA FELIPE DE JESÚS

TUTORES:
DR. JUAN MANUEL PÉREZ ZÚÑIGA
DR. RODRIGO RESÉNDIZ OLEA
DRA. ANNEL MARTÍNEZ RÍOS
DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, AGOSTO DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

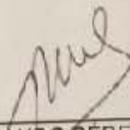


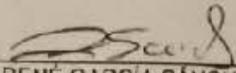
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

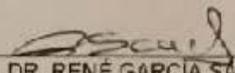
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

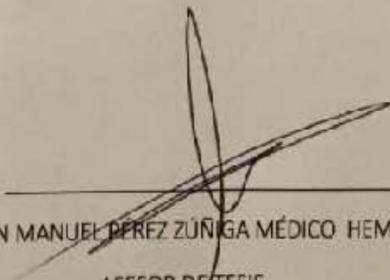

DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN


DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA




DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ
JEFE DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA


DR. JUAN MANUEL PÉREZ ZÚÑIGA MÉDICO HEMATÓLOGO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

“EL CONOCIMIENTO ES PODER”

FRANCIS BACON

Quiero agradecer a todas las personas que estuvieron a mi lado en mi formación, durante este trayecto, donde su apoyo fue incondicional y que gracias a ello, ahora veo terminado un peldaño más en mis deseos de superación y crecimiento profesional.

Agradezco en especial a mi familia, en especial a mi madre, que pese a momentos de difícil camino siempre estuvo conmigo, para darme un abrazo, un consejo y sobre todo me ha motivado para continuar en los momentos más difíciles, y que gracias a ello se vean reflejados en este camino.

A mis compañeros que si más, estuvieron en momentos de crisis, y que me ayudaron a crecer compartiendo sus conocimientos, en cada clase, a mis médicos adscritos con cada enseñanza, así como mi maestro tutor el DR. Víctor García Barrera, que, en su inicio, no sabía el porqué de su insistencia en mi persona, quizás por ser el eslabón más débil de mi generación, pero con su apoyo, su comprensión puedo ver realizada esta meta, que si no es la primera, será una de tantas que me espera en la vida.

Agradezco a mi asesor de tesis el Dr. Juan Manuel Pérez Zúñiga del servicio de Hematología, que, sin su apoyo y perseverancia, así como los tiempos brindados incluso en momento de estrés y mucho trabajo no vería terminada esta tesis.

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN	5
III.	PROBLEMA	11
IV.	HIPOTESIS	12
V.	OBJETIVOS	13
VI.	JUSTIFICACIÓN	14
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	15
VIII.	RESULTADOS	20
IX.	DISCUSIÓN	27
X.	CONCLUSIONES	28
XI.	APENDICE Y ANEXOS	29
XII.	REFERENCIAS	30

I. RESUMEN

PALABRAS CLAVE: Leucemia, cromosoma Filadelfia, BCR/ABL, onco proteina, RT-PCR, respuesta hematológica, respuesta molecular, respuesta citogenética, células troncales

OBJETIVO: Evaluar el grado de respuesta en pacientes con LMC tratados con ITKs en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes con Leucemia Mieloide Crónica previo consentimiento informado, con fase crónica, acelerada y blástica; en tratamiento con ITK. Estudio transversal. La fuente de información fue el expediente clínico, se obtuvo edad, género, valores de biometría hemática, citogenética por cariotipo, BCR/ABL por PCR. Los datos se registraron en hoja de concentración de datos. Se construyó una base de datos en Excel y se analizó con SPSS versión 23. Se realizó estadística descriptiva e inferencial. La supervivencia se analizó por Kaplan Meier.

RESULTADOS: Se incluyeron 29 casos, 55.2% fueron mujeres, 44.8% hombres. La mediana de edad fue de 62 años. En la biometría hemática la media de los leucocitos fueron $157.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($109.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $204.27 \times 10^3/\mu\text{L}$), 79.3% tuvo riesgo SOKAL bajo. Se utilizó imatinib, nilotinib y dasatinib, con respuesta hematológica en el 94.1%, 90% y 90% respectivamente. La respuesta citogenética se logró en 62.9%, 60% y 57%. Respuesta molecular mayor en 62.9%, 68.6% y 69.1%.

CONCLUSIONES: El uso de inhibidores de tirosin cinasa otorgan respuesta profundas y duraderas en pacientes con leucemia mieloide crónica en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

II. INTRODUCCIÓN.

Dentro de la historia y haciendo referencia sobre los primeros reportes sobre la Leucemia Mieloide Crónica(LMC), se tiene descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, quien piensa, se trata de una enfermedad infecciosa, que causa una hipertrofia del hígado y bazo hasta provocar la muerte. Rudolf Virchow menciona que es una enfermedad infecciosa y que implicaba un incremento en el número de células sanguíneas por lo que acuñó el término de Leucemia¹, en 1870 Newman hace referencia que las células leucémicas se originan en la médula ósea, Nowel Hungerford en 1960 hace referencia que existe una alteración en un cromosoma y en 1970 Janet Rowley describió que hay una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, nombrado cromosoma Filadelfia.²

La LMC es considerada una enfermedad Mieloproliferativa clonal que es originada en las células troncales hematopoyéticas. Las células troncales leucémicas presentan alteraciones en los mecanismos de respuesta o estímulos provenientes en el microambiente, provocando en la médula ósea incremento de la células troncales leucémicas, mismas que al dividirse generan grandes números de progenitores y precursores anormales generando un mayor número de células circulantes.² Genéticamente existe una translocación del gen ABL, de los cromosomas 9 y 22 t(9;22) (q3.4; q1.1), originando una fusión de un nuevo gen híbrido(BCR-ABL), codificando una oncoproteína, siendo P210 la más frecuente y raramente la P190 o P230, al encontrarse en el citoplasmas, tiene como fin activar vías de transducción de señales, afectando el crecimiento y supervivencia de células hematopoyéticas, donde incrementa la proliferación, diferenciación y bloqueo en la apoptosis celular.³ Podemos determinar que existe una afección inducida por un gen quimérico, que es el resultado de la fusión del gen ABL y el BCR en el cromosoma 9,22, y resulta en la formación de un cromosoma pequeño.⁴ Este gen Híbrido codifica a una oncoproteína, con actividad cinasa elevada, y es responsable del fenotipo leucémico a través de una activación de diferentes vías de

señalización.⁴ La región de ruptura del gen ABL se da en el exón a2, y en el gen BCR se puede romper en 3 regiones diferentes.⁴ Casi siempre ocurre en la región mayor(M-bcr) que se ubica entre los exones 12(b1) y 16(b5) que resulta los transcritos de fusión e13a2(b2a2) y el e14a2(b3a2) codificando a la proteína de 210 kDa.⁴ En menor frecuencia puede ocurrir en la región menor que es la m-bcr, originando un transcrito de fusión e1a2 dando lugar a la proteína 190kDa. Además, se puede producir en la región conocida como μ -bcr, ubicada en el exón 19 y el transcrito de fusión e19a2 codificando la proteína 230 kDa.⁵ Pese a sus numerosos estudios, la relación del tipo de unión con un grupo de parámetros, que incluyen los conteos leucocitarios, plaquetas la etapa de la enfermedad, la sobrevida y su respuesta al tratamiento con un posible pronóstico han resultado contradictorias.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

En estudios europeos hay registros de la Leucemia Mieloide Crónica con una incidencia anual de 0.7-1.0/100,000 habitantes, con una mediana al diagnóstico de 60 años, y una relación hombre-mujer de 1.2-1.7. Con el paso del tiempo a diferencia de años previos, se ha mantenido estable en todo el mundo, pero no se puede excluir una diferencia en diferentes áreas geográficas o grupos étnicos. La prevalencia de la Leucemia Mieloide Crónica se estima de 10 a 12 casos por cada 100000 habitantes con una mejora dramática en la supervivencia global.⁶

Dentro de los alcances de la Medicina y las mejoras en sus planes de mejorar la sobrevida de los pacientes, la tasa de supervivencia en los pacientes tratados en ensayos clínicos, o en grandes centros de referencia, fue significativamente mejor que la de todos los pacientes con LMC. A pesar de la persistencia y el esfuerzo se han mostrado cifras casi iguales sobre la supervivencia con la obtenida a partir de los materiales más seleccionados, con una sobrevida global estimada de 5 años del 85% para los pacientes en una fase crónica sin diferencia entre Hombres y mujeres. La supervivencia relativa, en una población de edad avanzada, se estima de 90% o más en pacientes de hasta 75-80 años. Sin embargo, no en todas las zonas geográficas es significativo, así mismo depende en mucho. Por lo tanto, en los

países donde los TKI están fácilmente disponibles, la mayoría de los pacientes con LMC parecen tener una expectativa de vida cercana a la de la población normal.⁶

CUADRO CLÍNICO

Alrededor del 50% de los pacientes en la unión americana son asintomáticos. El diagnóstico es frecuente que sea por hallazgo en algún examen de rutina y no sea porque se piense. Los signos y síntomas pueden ser inciertos y no son comunes, la presentación clínica es variada y no muy específica, podemos encontrar anemia y esplenomegalia, incluyendo fatiga, pérdida de peso, malestar general, saciedad fácil, dolor en el cuadrante superior izquierdo. Existen manifestaciones raras incluyen sangrado, trombosis, artritis gotosa, priapismo, Hemorragias retinianas y úlceras gastrointestinales. Los síntomas leucostáticos (disnea, somnolencia, pérdida de coordinación, confusión) debidos a la acumulación de células leucémicas en los vasos pulmonares o cerebrales. La esplenomegalia es el signo físico más consistente detectado en el 40-50% de los casos. La hepatomegalia es menos común (menos del 10%). La linfadenopatía y la infiltración de piel u otros tejidos son raros.⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico comúnmente se establece durante la fase crónica en un 90% de los pacientes. es importante mencionar que a pesar que el diagnóstico de la Leucemia Mieloide Crónica sea más un hallazgo y no algo que se piense requiere de una buena historia clínica completa con medición del bazo (centímetros por debajo del borde costal izquierdo), apoyándonos de estudios complementarios que si no son definitivos nos orientan como la biometría hemática que incluya diferencial y cuenta plaquetaria, aspirado de médula ósea (revisión de la morfología, porcentaje de blastos y de basófilos; así mismo estudios definitivos como un estudio de citogenética, FISH, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) cuantitativa usando la escala internacional que puede ser en sangre o medula ósea,

determinar la escala de riesgo, HLA si se considera trasplante de células hematopoyéticas.⁸

RIESGO

Las escalas pronósticas están basadas en la edad, tamaño del bazo, leucocitos y diferencial, sin embargo fueron creados en la era previa al Imatinib, y continúan identificando riesgos con diferente pronóstico (grado de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Las escalas más utilizadas son la de Sokal y Hasford.⁹

TRATAMIENTO

Es importante que al inicio del tratamiento sea informado al paciente, así seleccionar el tipo de ITK para nuestro paciente, antes de la selección del fármaco de primera línea. Con los tres ITK con licencia para la terapia de primera línea, las posibilidades de supervivencia son similares. Sin embargo, la posibilidad de obtener con la opción de suspender el tratamiento es mayor con dasatinib y nilotinib en comparación con imatinib. El riesgo de transformación a fase acelerada y fase blástica es menor en pacientes con riesgo bajo de Sokal que usan dasatinib o nilotinib.¹⁰

El mesilato de imatinib es el primer fármaco de la familia de los ITK que fue aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Actúa inhibiendo de forma competitiva en el sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de la oncoproteína BCR-ABL1, dando como resultado la inhibición de la fosforilación de proteínas implicadas en la transducción de señales celulares. Inhibe eficazmente la quinasa BCR-ABL1, bloquea los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas y la tirosina quinasa.¹⁰

El dasatinib es un ITK oral de segunda generación, derivado 350 veces más potente que el imatinib, inhibe las múltiples quinasas incluyendo a los miembros de la familia Src. Un seguimiento de 5 años demostró que el dasatinib indujo respuestas más rápidas a los 3 meses, una mayor proporción de pacientes tratados con dasatinib

alcanzaron transcritos BCR-ABL1 <10% en el IS (84% frente a 64%, P <0,0001). Con una mejor supervivencia libre de progresión.¹⁰

El nilotinib es un análogo estructural del imatinib. La afinidad in vitro para el sitio de unión a BCR-ABL1 ATP es de 30 a 50 veces mayor. En el estudio ENESTnd, comparándose dos dosis de nilotinib (300 ó 400 mg dos veces al día) con 400 mg / día de imatinib. El objetivo primario, fue la tasa de MMR a los 12 meses, logrando a tasas más altas para ambas dosis de nilotinib en comparación con imatinib (44% y 43% versus 22%, P <0,001).¹⁰

MONITOREO CITOGENÉTICO

En el monitoreo citogenético debe realizarse mediante el análisis de las metafases de las células de la médula ósea, informando la proporción de metafases de cromosoma Filadelfia de al menos 20 metafases analizadas. La respuesta citogenética se define como completa (CCyR) con 0% Ph+ metafases, parcial (PCyR) con metafases Ph+ 1% -35%, menor con metafases Ph+ 36% -65%, mínima con metafases Ph de 66% -95% y ninguna si > 95% de las metafases siguen siendo Ph. Los datos de FISH no se pueden utilizar para calcular las categorías de respuesta citogenética.¹⁰

MONITOREO MOLECULAR

Se requiere una cuantificación de BCR-ABL1, realizando qRT-PCR. Este método representa la herramienta más sensible para la evaluación del estado de la enfermedad, particularmente de la enfermedad residual medible. Los niveles de transcripción BCR-ABL1 deben expresarse de acuerdo con el IS (BCR-ABL1IS%). La respuesta molecular temprana a los 3 meses (BCR-ABL1IS 10%) predice la supervivencia y la probabilidad de eventualmente alcanzar respuesta molecular profunda(RMP). Los intervalos se pueden prolongar de 3 a 6 meses después del logro repetido de una MMR (BCR-ABL1IS 0,1%, reducción de 3 log desde la línea de base estandarizada) o reducido a 4-6 semanas después de la interrupción del tratamiento. Aumentos significativos de los niveles de transcripción de BCR-ABL1 (cinco veces acompañado por la pérdida de MMR) durante el tratamiento a largo

plazo son indicadores tempranos para el fracaso del tratamiento o la falta de adherencia. El logro de RMP (MR4, MR4.5, MR5, es decir, 4-5 log de reducción) durante el tratamiento TKI.¹⁰

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CON ITK

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CON ITK	
RESPUESTA HEMATOLOGICA COMPLETA	
Recuento de glóbulos blancos <10 109 / L	
No granulocitos inmaduros Basófilos <5%	
Número de plaquetas <450 109 / L Bazo no palpable	
RESPUESTA CITOGENETICA	
RESUESTA COMPLETA	No Ph+ Metafases por CBA, o <1% BCR-ABL+ Núcleos por iFISH >= 200 células
RESPUESTA COMPLETA PARCIAL	1% a 35% de Metafases Ph+ por CBA
RESPUESTA COMPLETA MENOR	36% A 65% DE METAFASES PH+ POR CBA
RESPUESTA COMPLETA MINIMA	66% A 95% de metafases por CBA
NO RESPUESTA COMPLETA	>95% de metafases de ph+ por CBA
RESPUESTA MOLECULAR	
RESPUESTA MOLECULAR MAYOR	BCR-ABL nivel de transcripción < 0,1% en la escala internacional
RESPUESTA MOLECULAR PROFUNDA	
RESPUESTA MOLECULAR	BCR-ABL no detectable con al menos 10.000 24000 GUS transcriptos
RESPUESTA MOLECULAR	BCR-ABL nivel de transcripción 0,0032% en la escala internacional o BCR-ABL no detectable con al menos 32 000 transcripts ABL o 77 000 GUS

III. PROBLEMA.

Hasta 1990, la leucemia mieloide crónica (LMC) era una enfermedad letal con una mortalidad del 80%, una supervivencia de 5 años. El tratamiento más eficaz era con quimioterapia y el uso del trasplante de médula ósea. En casi un 100% hay translocación 9:22 o el gen de fusión BCR/ABL. Los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) inhiben el gen de fusión llevando a eliminar la t(9:22) y el gen BCR/ABL, apareciendo la quimioterapia “blanco” con estas “balas mágicas” . En México el ISSSTE cuenta con imatinib, nilotinib y dasatinib para el tratamiento de los pacientes con LMC, es necesario conocer la respuesta a tratamiento con estos fármacos en pacientes de la vida real, fuera de protocolo de investigación en un hospital regional de la red de servicios médicos del ISSSTE.

IV. HIPOTESIS.

No amerita hipótesis al ser un estudio descriptivo.

V. OBJETIVOS.

GENERAL

Evaluar el grado de respuesta en pacientes con LMC tratados con ITKs en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE.

ESPECÍFICOS

- Conocer el número de casos de pacientes con LMC
- Evaluar respuesta hematológica y tiempo para alcanzarla.
- Evaluar respuesta citogenética y tiempo para lograrla.
- Evaluar respuesta molecular y tiempo para lograrla.
- Conocer características clínicas de los pacientes, fase y riesgo de la enfermedad.
- Determinar supervivencia global.
- Comparar grados de respuesta y supervivencia por tipo de ITKs.

vi. JUSTIFICACIÓN.

La Leucemia mieloide crónica ha pasado de ser letal a ser una enfermedad crónica con requerimiento de quimioterapia blanco por largos periodos de tiempo, lograr respuestas moleculares impactan la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. El ISSSTE es uno de los pocos institutos que cuentan con los 3 inhibidores de tirosin cinasa: Imatinib, Nilotinib y Dasatinib en primera y segunda línea. Desde su llegada, ha desplazado al trasplante de médula ósea y la quimioterapia citotóxica. A través de los años los pacientes han migrado de la quimioterapia y trasplante al uso de ITK, ya que logra supervivencias mayores al 90% con seguimientos tan largos de hasta 20 años. Los pacientes de nuestro universo han recibido y se encuentran en tratamiento a largo plazo, lo cual permitirá conocer los grados de respuesta con tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, por lo que nos realizamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta con el uso de ITK en pacientes con LMC?

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO

Estudio transversal. Se incluirán todos los casos de Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento y seguimiento en el HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA del ISSSTE.

GRUPO DE ESTUDIO

Femenino y masculino con expediente clínico, con diagnóstico de Leucemia mieloide Crónica en el periodo de tiempo comprendido del año 2005-2016, fecha de diagnóstico de la Leucemia Mieloide Crónica y que este en tratamiento con ITKs .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica.
- Edad Mayor o igual a 18 años.
- Contar con consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas.
- No contar con expediente clínico.
- No contar con cedula de recolección de datos completa.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado.

DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

1. Expediente clínico, femenino y masculino con Diagnóstico de Leucemia mieloide Crónica en el periodo de tiempo comprendido del año 2000-2016,

fecha de diagnóstico de la Leucemia Mieloide Crónica y que este en tratamiento con ITKs.

2. Estadio Clínico: Leucemia Mieloide Crónica.
3. Diagnóstico: Estudio onco citogenético con cromosoma Filadelfia positivo, y niveles de BCR/ABL por RT-PCR así como Biometría Hemática con incremento en la diferencial de la línea mieloide.
4. Tratamiento Empleado: Quimioterapia de ITKs de primera y segunda línea (imatinib, Nilotinib, Dasatinib).

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

EDAD: Años del nacimiento a fecha de diagnóstico. Reportada en expediente.

TALLA: Altura de una persona en bipedestación. Reportada en expediente.

LEUCOCITOS: son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria. Reportada en biometría hemática (BH).

NEUTROFILOS: tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito. Reportada en BH.

PLAQUETAS: son fragmentos celulares derivados del megacariocito. Reportada en BH.

HEMOGLOBINA: hemo proteína de la sangre, de color rojo característico, encargada del transporte de oxígeno tisular. Reportada en BH.

MIELOCITO: Célula de 15 $\mu\text{Ø}$, que, en la estirpe de los leucocitos granulocitos, es intermedia entre el promielocito y el polinuclear adulto. Reportada en BH.

METAMIELOCITO: Fase de desarrollo de la serie granulocítica de los leucocitos. Se sitúa entre la fase de mielocito y de granulocito maduro. Reportada en BH.

BLASTOS: son células inmaduras que se encuentran en la médula ósea. Reportada en BH.

PROMIELOCITOS: Precursor en la serie granulocítica, intermedio entre el mieloblasto y el mielocito. Es una célula mononuclear grande que contiene gránulos citoplasmáticos indiferenciados. Reportada en BH.

BASOFILOS: tipos de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) de la familia de los granulocitos. Reportada en BH.

DHL: Enzima generada durante el metabolismo celular, actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida. Reportada en Laboratorio.

BAZO: Órgano del sistema linfático que participa en el sistema sanguíneo. Medición clínica en centímetros de borde costal izquierdo.

SOKAL: Escala de riesgo y pronóstico en LMC propuesta por SOKAL. $\exp(0.0116 \times (\text{age} [\text{years}] - 43.4)) + (0.0345 \times (\text{spleen size} [\text{cm}] - 7.51)) + (0.188 \times ((\text{platelets} [10^9/\text{L}]/700)^2 - 0.563)) + (0.0887 \times (\text{blasts} [\%] - 2.10))$. Calculado.

HASFORD: Estratificación de riesgo propuesta por Hasford $(0.6666 \times \text{age} [0 \text{ when age} < 50 \text{ years}; 1 \text{ otherwise}]) + (0.0420 \times \text{spleen size} [\text{cm}]) + (0.0584 \times \text{blasts} [\%]) + (0.0413 \times \text{eosinophils} [\%]) + (0.2039 \times \text{basophils} [0 \text{ when basophils} < 3\%; 1 \text{ otherwise}]) + (1.0956 \times \text{platelet count} [0 \text{ when platelets} < 1500 \times 10^9/\text{L}; 1 \text{ otherwise}]) \times 1000$. Calculado.

EUTOS: Riesgo europeo para LMC $(7 \times \text{basophil} [\%]) + (4 \times \text{spleen} [\text{cm}])$. Calculado.

FASE: Estado, diferenciado de otro, por el que pasa una cosa o una persona que cambia o se desarrolla. Reportado en expediente.

IMATINIB: Es el primer miembro de una nueva clase de medicamentos, que actúan por medio de la inhibición específica de la enzima tirosina cinasa. Reportado en expediente.

NILOTINIB: Inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia +. Reportado en expediente.

DASATINIB: se une al BCR-ABL y otras proteínas que ayudan a crecer a las células cancerosas, y las bloquea. Es un tipo de inhibidor de la tirosina cinasa. También se llama BMS-354825 y Sprycel. Reportado en expediente.

CAMBIO DE ITK: cambio de ITK en todos los pacientes en los que se detecte una carga de BCR-ABL > 10% en ese momento evolutivo. Reportado en expediente.

MOTIVO DE CAMBIO: pacientes en riesgo de progresión de la enfermedad. Reportado en expediente.

CARIOTIPO: Conjunto de los cromosomas de una célula, de un individuo o de una especie, después del proceso en que se unen por pares de cromosomas idénticos

y se clasifican según determinados criterios. Reporte citogenético reportado en expediente.

BCR/ABL: Gen que se forma cuando partes de los cromosomas 9 y 22 se rompen y cambian de posición. El gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL. Reporte Molecular reportado en expediente.

SUPERVIVENCIA GLOBAL: es el porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después de que se les diagnostique una enfermedad. Este término se emplea principalmente en casos de enfermedades que tienen un mal pronóstico por ocasionar una elevada mortalidad en un período determinado, como ocurre en el caso del cáncer. Las tasas de supervivencia a cinco años se utilizan para establecer un criterio convencional para establecer el pronóstico. La reportada en el expediente.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de variables de investigación de pacientes incluidos. Anexo 2

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluyeron pacientes con Leucemia Mieloide Crónica previo consentimiento informado, con fase crónica, acelerada y blástica; en tratamiento con ITK.

El muestreo fue no probabilístico por casos favoritos.

El tipo de seleccionado corresponde a un estudio transversal.

La fuente de información fue el expediente clínico, se obtuvo edad, género, valores de biometría hemática, citogenética por cariotipo, BCR/ABL por PCR.

Registramos el tipo de ITK y de haber cambios las razones del mismo.

Los datos se registraron en hoja de concentración de datos.

Se construyó una base de datos en Excel y se analizó con SPSS versión 23.

Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas. La diferencia entre grupos se realizó por Ji cuadrada.

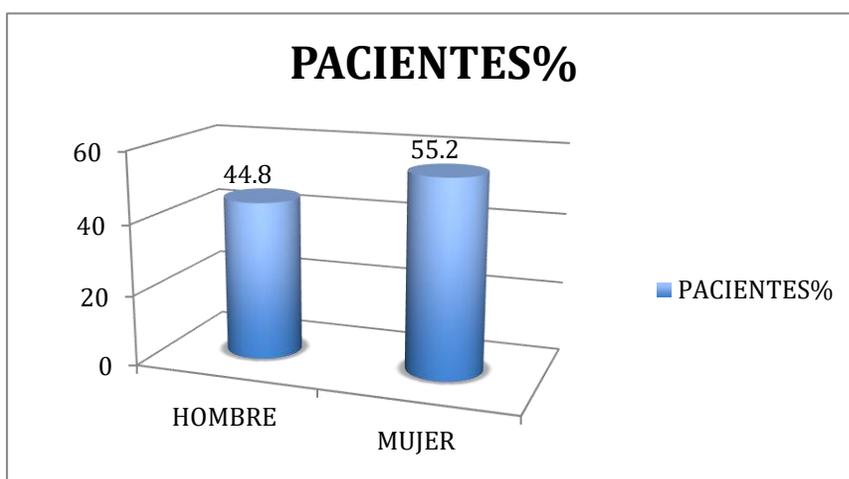
En las variables cuantitativas utilizamos estadística inferencial y las diferencias entre medias por Kruskal Wallis en datos no paramétricos y ANOVA en paramétricos.

La supervivencia se analizó por Kaplan Meier.

VIII. RESULTADOS.

Se revisaron 31 casos con leucemia mieloide crónica del periodo del 2005 al 2016, se eliminaron 2 casos por no contar con datos completos. De los 29 pacientes sometidos al análisis en este estudio, encontramos por sexo: 16 mujeres (55.2%) y 13 hombres (44.8%) Ver gráfico 1. La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años, con un percentil 25 de 49 años y un percentil 75 de 68 años.

GRAFICO 1. GENERO EN PORCENTAJE



Los síntomas al diagnóstico fueron ataque al estado general medido por astenia y adinamia en el 44.8% de los casos, seguido por pérdida de peso en 37.9%, fiebre y diaforesis en el 17.24% de los casos, más de la mitad de los pacientes se refirieron asintomáticos, acudieron a realizar estudios por check up o por procedimientos quirúrgicos, donde se documentó alteraciones en la biometría hemática.

Los hallazgos basales en la biometría hemática fueron: Leucocitos con una media $157.04 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($109.81 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $204.27 \times 10^3/\mu\text{L}$); media de neutrófilos $102.03 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($63.49 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $140.56 \times 10^3/\mu\text{L}$); media de basófilos en sangre periférica 4.34% IC 95% (1.81 - 6.86); media de eosinófilos 1.91% IC 95% (1.01 - 2.82); media de mielocitos 9.32% IC 95% (1.93 - 16.71); media de blastos de 1.54% IC 95% (0.19% - 2.89%); media de Hemoglobina de 10.7 gr/dL IC 95% (8.8 - 12.6); media de plaquetas $473.76 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($353.90 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $593.62 \times 10^3/\mu\text{L}$)

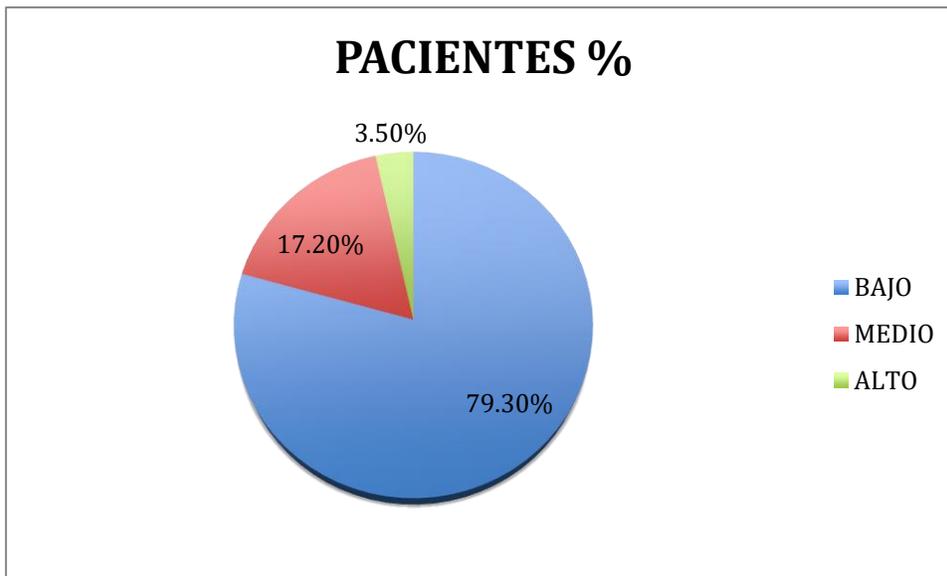
ver tabla 1; media de niveles de deshidrogenasa láctica sérica de 459 UI IC 95% (141.33 UI -778-6 UI); media de la distancia entre borde costal izquierdo y borde de límite de bazo palpable de 2.69 cm IC 95% (1.29 -4.09 cm).

TABLA1. Biometría hemática al diagnóstico y tras tratamiento con ITK.

BIOMETRIA HEMATICA	PRE-ITK	POST-ITK	P
LECUCOCITOS x10 ³ /μL	157.04	11.28	<0.05
NETROFILOS x10 ³ /μL	102.03	7.8	<0.05
HEMOGLOBINA gr/dL	10.7	12.7	<0.05
PLAQUETAS x10 ³ /μL	473	257	<0.05
EOSINOFILOS %	1.91	1.70	NO SIGNIFICATIVO
BASOFILOS%	4.34	0.90	<0.05
MIELOCITOS%	9.32	0.20	<0.05
BLASTOS%	1.54	0	<0.05

Se calculó el riesgo por la escala SOKAL con 79.3% riesgo bajo, 17.2% riesgo intermedio y 3.4% de riesgo alto. Por escala de Hasford encontramos 93.2% de bajo riesgo, 3.4% de riesgo intermedio y 3.4% de riesgo alto. Para los pacientes que recibieron tratamiento con imatinib la estratificación de riesgo por EUTOS fue de riesgo bajo en el 93.1% y de 6.9% de riesgo alto. Ver gráfico 2.

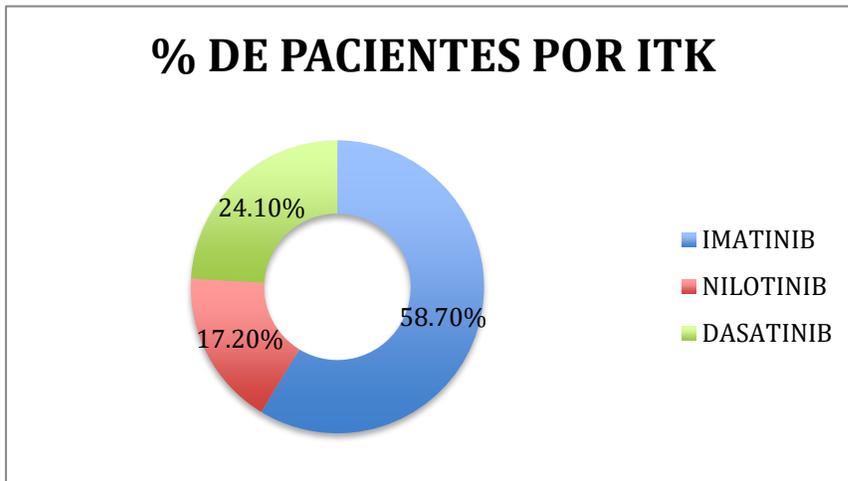
GRAFICO 2. RIESGO-SOKAL



En cuanto al cromosoma filadelfia identificado en el cariotipo convencional fue encontrado en el 58.6% de los pacientes, PCR positivo a BCR/ABL se identificó en el 79.3% de los pacientes, en tanto que la detección del cromosoma filadelfia por método de FISH se contó en 10.3%. Ningún paciente se realizó con las 3 técnicas, en tanto que solo el 6.8 % de los pacientes contaron con dos métodos. Las alteraciones citogenéticas asociadas se encontraron en el 13.8% de los pacientes, las documentadas fueron 45-X, 47XY +19, 45 X-Y y 47XY +8. En tanto al punto de ruptura del transcrito en pacientes con BCR/ABL positivo, P210 se encontró en el 87.7%, P190 en 8.7%, doble positivo a P190 y P210 3.6% y ninguno positivo para P230. Los logaritmos en escala internacional se determinaron con una media de 26.1% IC 95% (6.9 -45.4) al diagnóstico en los pacientes con positividad al BCR/ABL.

Tras el diagnóstico de leucemia mieloide crónica recibieron citorreducción con hidroxiurea el 100% de los casos. El Imatinib en primera línea lo recibieron el 58.7% de los pacientes, inhibidores de segunda generación recibieron Nilotinib 17.2% de los pacientes y 24.1% dasatinib. Ver gráfico 3.

GRAFICO 3. ITK EN TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA



De los pacientes tratados con Imatinib en primera línea, la dosis fue de 400 mg cada 24 horas con un máximo de 600 mg cada 24 horas. Por otro lado el Nilotinib utilizado en los pacientes correspondieron a 600 mg cada 24 horas. Finalmente, la dosis de Dasatinib utilizada fue de 100 mg con rangos de 70 a 150 mg.

En la evaluación de la respuesta hematológica por inhibidor se logró en el 94.1% de los pacientes tratados con Imatinib, el 90% en los tratados con nilotinib y finalmente el 90% de los pacientes tratados con dasatinib, no se encontró diferencia estadística entre la respuesta hematológica y los inhibidores utilizados. En cuanto al tiempo a respuesta el 100% de los pacientes la logro a las 4 semanas de iniciado el imatinib, a la semana 2 en los pacientes con nilotinib y dasatinib.

Los hallazgos en la biometría hemática tras quimioterapia con ITK fueron: Leucocitos con una media $11.28 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($5.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $16.9 \times 10^3/\mu\text{L}$); media de neutrófilos $7.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($2.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $12.9 \times 10^3/\mu\text{L}$); media de basófilos en sangre periférica 0.9% IC 95% (0.2 - 1.6); media de eosinófilos 1.71% IC 95% (0.9 - 2.5); media de mielocitos 0.2% IC 95% (0 - 0.7); sin blastos en sangre periférica; media de Hemoglobina de 12.7 gr/dL IC 95% (11.9 - 14.6); media de plaquetas $257.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ IC 95% ($173.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $341.2 \times 10^3/\mu\text{L}$).

La respuesta citogenética mayor a los 12 meses fue alcanzada en el 69.2% de los pacientes tratados con imatinib, 60% en el caso de los tratados con nilotinib y 57%

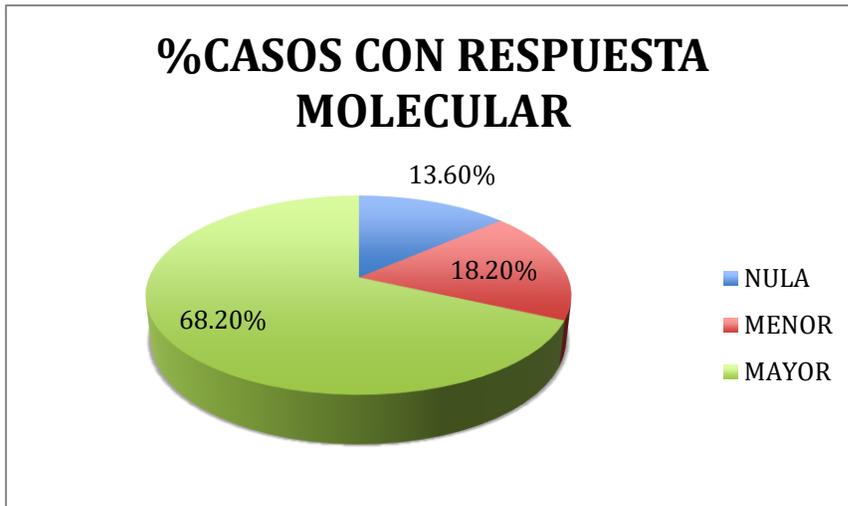
en pacientes tratados con dasatinib. No se encontró diferencia significativa entre el uso de ITK y la respuesta citogenética. De los pacientes que lograron respuesta citogenética mayor el tiempo para alcanzarla fue: con imatinib 18 meses, nilotinib 10 meses y dasatinib 8 meses. No se identificó diferencias entre los pacientes con ITK de segunda generación (nilotinib vs dasatinib) pero sí en pacientes con primera y segunda generación $p < 0.05$.

GRAFICO 4. RESPUESTA CITOGENETICA MAYOR A 12 MESES



La respuesta molecular nula se documentó en el 13.6% de los casos, la respuesta molecular menor en el 18.2% de los casos, en tanto que el 68.2% de los casos respuesta molecular mayor o más profunda. Ver gráfico 5. La respuesta molecular se documentó en el 62.9% de los pacientes tratados con imatinib, en el 68.6% en los tratados con nilotinib y en el 69.1 % de los pacientes tratados con Dasatinib. No se encontró diferencia entre los ITKs y la respuesta molecular mayor. El tiempo a lograr la respuesta molecular mayor fue de 12 meses para imatinib, 9 meses para Nilotinib y Dasatinib. No hubo diferencia estadística entre los grupos. La respuesta molecular temprana no se determinó en ningún caso ya que el primer estudio molecular se realizó en todos los casos después de 3 meses de iniciado el ITK.

GRAFICO 5. RESPUESTA MOLECULAR TRAS ITK.



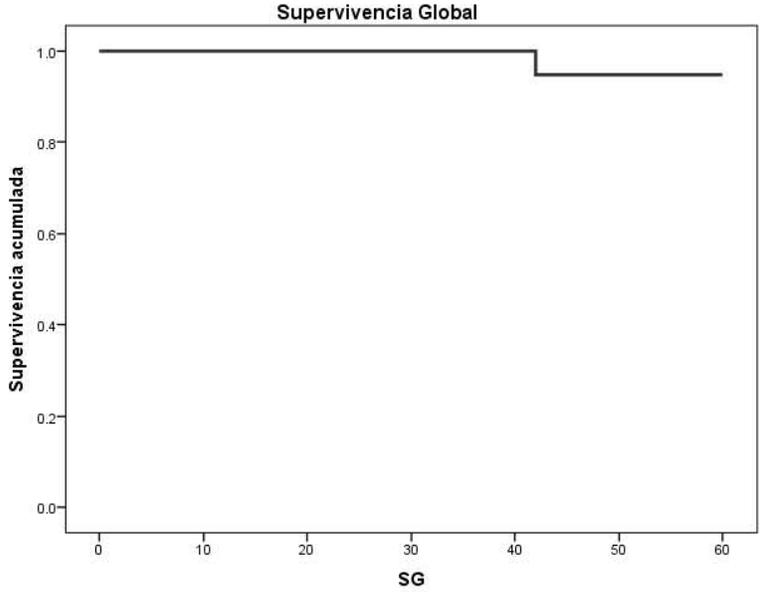
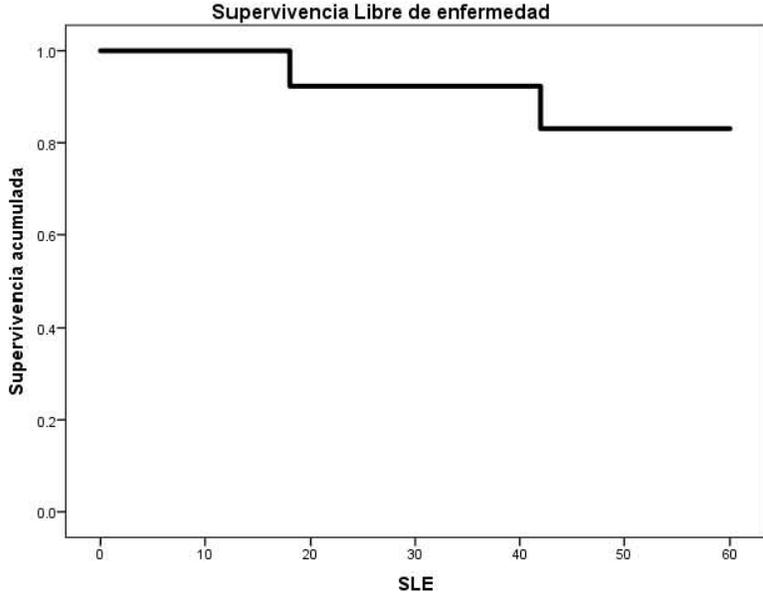
El cambio de ITK se realizó en el 37.9% de los pacientes, las razones fueron: falla en el 31% e intolerancia en 6.9% de los casos. No contamos con pacientes en quienes se haya realizado cambios por resistencia. El 31.8% de los casos sin respuesta molecular no cuentan con mutaciones identificadas en el ABL. El tiempo a cambio de ITK fue de 33 meses como mediana con un percentil 25 de 24 meses y un percentil 75 de 38 meses.

El 17.2% de los pacientes cambiaron de imatinib a nilotinib, de imatinib a dasatinib el 17.2%, 3.4% de nilotinib a dasatinib y de dasatinib a nilotinib el 3.4%. Actualmente se encuentran el 31% con imatinib, 34.5% con nilotinib y con dasatinib 34.5%.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 83%.

La supervivencia global a 5 años fue de 94%. Ver gráfico 6.

GRAFICA 6. Curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.



IX. DISCUSIÓN.

La leucemia mieloide crónica ha mejorado en los últimos años. El uso de inhibidores de tirosina cinasa ha mejorado la respuesta y la supervivencia global en este grupo de pacientes.¹¹ Nuestro grupo tiene la limitación en ser un número reducido de casos, por lo que las conclusiones deben tomarse con reserva.

La edad promedio de aparición de la enfermedad en nuestro grupo es mayor que al reportado en México,¹² pero similar a la reportada en el resto del mundo. En proporción hombre mujer no hay diferencias a los estadísticos internacionales.¹³

El uso de inhibidores fue basado en Imatinib en dos terceras partes. Las respuestas logradas a nivel hematológico se encuentran en los estándares reportados. La respuesta citogenética es discretamente menor a la registrada. La respuesta molecular en la mayoría de los casos corresponde a 3 y 4 logaritmos, en los últimos 2 años hemos tenido acceso a la determinación de 4.5 logaritmos, sin embargo, no hemos podido valorar en todos los casos en este grupo de pacientes.^{14,15,16}

La respuesta molecular temprana reportada como un predictor de respuesta molecular profunda e incluso criterio para detener el tratamiento tras encontrarse indetectable en diversos estudios, sin embargo, en nuestro grupo son pocos casos y las conclusiones deben tomarse con reserva.¹⁷

Los pacientes que recibieron imatinib durante el 2015 por un periodo corto recibieron de forma intermitente imatinib genérico, no fue posible identificar fallas o modificación en la respuesta, así como toxicidades asociadas, ya que se ha relacionado con pérdida de respuesta y mayor toxicidad.¹⁸

X. CONCLUSIONES.

El número de casos de pacientes con leucemia mieloide crónica es de 31 durante 10 años en nuestro centro.

El uso de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica en pacientes del Hospital regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE ha mejorado la respuesta, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global comparada a los estándares registrados a nivel nacional e internacional.

No encontramos diferencia en eficacia con los distintos inhibidores de tirosin cinasa utilizados en nuestro grupo.

No fue posible medir y comparar la respuesta molecular temprana en nuestro grupo.

XI. ANEXOS

ANEXO 1. CEDULA DE COLECCIÓN DE DATOS LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

NOMBRE				EXPEDIENTE							
FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	M	H				
PESO		TALLA		FECHA DE DIAGNOSTICO							
DATOS INICIALES			RIESGO		DATOS ACTUALES						
BAZO		SOKAL		BAZO							
LEUCOCITOS		Puntaje		LEUCOCITOS							
NEUTROFILOS				NEUTROFILOS							
BASOFILOS		HASFORD		BASOFILOS							
EOSINOFILOS		Puntaje		EOSINOFILOS							
MIELOCITOS				MIELOCITOS							
BLASTOS		EUTOS		BLASTOS							
HEMOGLOBINA		Puntaje		HEMOGLOBINA							
HEMATOCRITO				HEMATOCRITO							
PLAQUETAS		DHL		PLAQUETAS							
VCM				VCM							
ADE				ADE							
CARIOTIPO	SI	NO		CARIOTIPO	SI	NO					
t(9:22)	SI	NO		T(9:22)	SI	NO					
ACAS	SI	NO		ACAS	SI	NO					
BCR/ABL	SI	NO		BCR/ABL	SI	NO					
P190	SI	NO		P190	SI	NO					
P210	SI	NO		P210	SI	NO					
P230	SI	NO		P230	SI	NO					
Logaritmos BCR ABL IS				Logaritmos BCR ABL IS							
Mutaciones	SI	NO		Mutaciones	SI	NO					
MOTIVO DE INGRESO:											
SINTOMAS AL DIAGNOSTICO:											
Imatinib	SI	NO	Dosis		Imatinib	SI	NO	Dosis			
Nilotinib	SI	NO	Dosis		Nilotinib	SI	NO	Dosis			
Dasatinib	SI	NO	Dosis		Dasatinib	SI	NO	Dosis			
Respuesta Hematológica	SI	No	Tiempo a respuesta	Respuesta Citogenética	SI	NO	Tiempo a respuesta				
Respuesta Molecular	SI	No	Tiempo a respuesta	Mutaciones de resistencia	SI	NO	Tiempo a aparición				
Cambio de ITK	SI	No	Tiempo a cambio	Razón de cambio de ITK	Falla		Resistencia		Intolerancia		
					SI	NO	SI	NO	SI	NO	
Supervivencia Libre de enfermedad				Supervivencia global							

XII. REFERENCIAS.

1. Goldman J.M., Chronic Myloid Leukemia: A historical Perspective, *Semin Hematology*. 2010;47(4):302-211.
2. Chávez-González M. A., Ayala-Sánchez M. Mayani H. La Leucemia Mieloide Crónica en el siglo XXI: Biología y Tratamiento. *Revista de Investigación Clínica*. 2009; 61(3):221.232.
3. Baccani M; Pileri S; Steegmann J; Muller M; et al. Chronic Myeloid Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*. 2009; 23(7)
4. Gómez- Almaguer D; Tarín-Arzaga L;(2011), Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica: una perspectiva mexicana, *Revista de Hepatología*. 2011;12(4):267-275.
5. Granatowicz A; Piatek C.I; Moschiano E;El-Hemaidi I; et al; An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians, *Korean Journal of Family Medicine*. 2015; 36 (5):197-202.
6. Höglund M; Sandin F; Simonsson B;(2015), Epidemiology of Chronic myeloid leukaemia: An Update, *Ann Hematology*. 2015; 94 (2):S241–S247.
7. Jabbour E; Kantarjian H; Chronic Myeloid Leukemia: Update on diagnosis, therapy and monitoring, *American Journal of Hematology*. 2016; 91 (2): 252-265 .
8. Ibarra A. Consenso de Leucemia Mieloide Crónica por Hematólogos del ISSSTE, *Revista Hematología Mexicana*. 2016; 17 (1): 34-62.
9. Labardini Méndez J. F; Onco Guía Leucemia Granulocítica Crónica, *Revista de Cancerología*. 2011; (6): 107 – 110.

10. Hochhaus, Saussele S; Rosti G; Mahon F; W. M. Janssen J.J; et al; Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up, *Annals Of Oncology*. 2017; 28 (4): iv41-iv51.
11. Kantarjian H; O'Brien S; Jabbour E; et al. Improved Survival in Chronic Myeloid Leukemia since the Introduction of Imatinib Therapy: a single-Institution Historical Experience, *BLOOD*. 2012; 119 (9): 1981-1987.
12. Ayala M; Estado Actual del Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en México, *Revista de Hematología Mexicana*. 2013; 14 (1): S5-S7.
13. Rohrbacher M; Hasford J; 2009), *Epidemiology of Chronic Myeloid Leukaemia, Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009; 22 (2009) 295–302.
14. Stephen G. O'Brien; Guilhot F; Larson R.A; et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia, *The New England Journal of Medicine*.2003; 348 (11): 994-1004.
15. Cortes j. E; Saglio G; Kantarjian H. M; Baccarani M; et al.(2016),Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial y *Col. American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34 (20): 2333-2340.
16. Hochhaus A; Saglio G; Hughes T. P; et al. Long-Term Benefits and Risks of Frontline Nilotinib vs Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 5-year Update of the Randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016; Recuperado de: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> .

17. Harrington P; Kizilors A; Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep. Chronic Myloid Leukemias*. 2017.

18. Lemos M. L; Victoria Kyritsi V. Clinical Efficacy of Generic Imatinib. *J Oncol Pharm Practice* 2015; 21(1): 76–79.

