



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales para los
Trabajadores del Estado

**FACTORES RELACIONADOS CON EL EFECTO DE
INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA INFANTIL**

QUE PRESENTA:

DRA. TANIA MARISOL MARTÍNEZ GARCÍA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

T U T O R A

DRA. MARÍA RAQUEL MIRANDA MADRAZO
RPI 243.2022

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022





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.

**TÍTULO DE TESIS: FACTORES RELACIONADOS CON EL
EFECTO DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN PACIENTES
CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA INFANTIL
FOLIO RPI: 243.2022**

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye
Profesora Titular de Curso de Hematología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

Dra. María Raquel Miranda Madrazo
Médico Adscrito del Servicio de Hematología Pediátrica
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

ÍNDICE.

ÍNDICE3
RESUMEN4-5
LISTA DE ABREVIATURAS6
INTRODUCCION7
ANTECEDENTES8
MARCO TEÓRICO8-17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA18
JUSTIFICACIÓN19
HIPÓTESIS20
OBJETIVOS	
OBJETIVO GENERAL20
OBJETIVOS20
ESPECÍFICOS	
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN21
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES23-25
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO26
ASPECTOS ÉTICOS27
RESULTADOS28-31
DISCUSIÓN32-33
CONCLUSIONES34
BIBLIOGRAFÍA35-40

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca t(9;22), llamada cromosoma Philadelphia, lo que produce la transcripción oncogénica BCR/ABL1, que codifica una proteína tirosina cinasa(TK) y causa la transformación leucémica de las células madre hematopoyéticas.(1-3)

Pregunta de Investigación: ¿Cuáles son los factores relacionados con el efecto de los Inhibidores de Tirocin Cinasa en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Infantil en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

Metodología: Se realiza un estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo; a razón de tesis de titulación, que identifique los factores relacionados con el efecto de los Inhibidores de Tirocin Cinasa en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Infantil en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivo: Se valora los factores relacionados con el efecto de los Inhibidores de Tirocin Cinasa en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica Infantil.

Resultados: En el periodo de estudio se identificaron 9 pacientes con el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica. Se identificó en estos pacientes una mediana de edad 11 años, con un rango de 2 a 17 años, los hallazgos con relación a la clasificación de fase de la enfermedad fueron 8 pacientes en fase crónica y 1 en fase blástica. A todos los pacientes al diagnóstico se les realizó aspirado de médula ósea reportando el porcentaje de células malignas, cariotipo y estudio de biología molecular por el método PCR. Las alteraciones hematológicas más frecuentes fueron trombocitosis y basofilia en 7 pacientes, anemia en 8 pacientes, y en el 100% de los pacientes presentan leucocitosis siendo característica hematológica más sobresaliente en esta patología acorde con la literatura. Las alteraciones clínicas más frecuente en 77.7% de los pacientes fue la esplenomegalia siendo un signo descrito en los pacientes con LMC. (42)

El 44.4% de los pacientes iniciaron terapia de ITK con Imatinib, 44.4% con Dasatinib y 11.1% con Nilotinib. El 55.5% requirió cambio de ITK por otro de diferente generación secundario a efectos adversos y en 2 pacientes con progresión de la enfermedad a fase acelerada. El principal efecto adverso presentado en 44.4% de los pacientes fue toxicidad cutánea. Otro efecto adverso con mayor frecuencia fue toxicidad hematológica presentando

citopenias con requerimiento de disminución de la dosis y cambio de ITK, con respuesta molecular mayor posterior a los cambios efectuados. Al término del estudio el 100% de los pacientes continúan con respuesta molecular mayor. Se realizaron pruebas de asociación (Chi²) para respuesta al tratamiento con ITK vs los factores descritos en nuestro Centro Médico cómo: plaquetas < 450 000, leucocitos totales <100 000, basófilos < 3%, blastos < 10%, copias BCR-ABL < 100 000, bazo dentro de parámetros, fase al Diagnósticocopias del gen BCR-ABL con asociación directa.

Conclusiones: En nuestro estudio, los factores predictores de respuesta a tratamiento con Inhibidores de Tirocin Cinasa en pacientes con LMC infantil son el tamaño del bazo dentro de parámetros para la edad, conteo absoluto de leucocitos totales < 100 mil, conteo de plaquetas dentro de parámetros normales (< 450mil), el porcentaje de blastos < 10% que dictamina la fase crónica de la enfermedad y las copias del gen BCR-ABL < de 100 mil reportadas por estudio molecular, con el calculo de chi cuadrada se determinó la asociación directa con la efectividad del tratamiento. Se tuvieron en cuenta estos factores ya que en los estudios descritos en pacientes pediátricos se consideran cómo factores característicos de una enfermedad más agresiva. Sin embargo, las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de una corte retrospectiva de sólo 9 pacientes, por lo que deben confirmarse con estudios prospectivos que incluyan una muestra de mayor tamaño.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AMO – Aspirado Médula Ósea
- ATP – Adenosin de Trifosfato
- BCR – Breakpoint Cluster Region
- CCyR– Tasa de Respuesta Citogenética Completa
- CHR– Respuesta Hematológica Completa
- CMN – Centro Médico Nacional
- CR – Citopenia Refractaria
- ELN– European Leukemia Net
- Et al. – Y colaboradores
- FDA – Food and Drugs Administration
- FEC-G – Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas
- FISH – Hibridación In Situ Fluorescente
- ITK– Inhibidor de Tirocin Cinasa
- INF α - Interferon alfa
- IRIS– International Randomized Study of Interferon
- LMC – Leucemia Mieloide Crónica
- MO – Médula Ósea
- MRR– Respuesta Molecular Mayor
- PCR-RT– Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
- Ph– Cromosoma Philadelphia
- QPCR– Reacción en Cadena de la Polimerasa Cualitativa
- SG– Sobrevida Global
- TCPH – Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
- TMO – Trasplante de Médula Ósea

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca t(9;22), llamada cromosoma Philadelphia, lo que produce la transcripción oncogénica BCR/ABL1, que codifica una proteína tirosina cinasa(TK) y causa la transformación leucémica de las células madre hematopoyéticas. El 90-95% de los niños presentan cromosoma Philadelphia positivo, translocación t(9;22)(q34;q11). (1-3)

Es un gran avance la introducción de Imatinib como terapia inicial en la leucemia mieloide crónica (LMC), mejorado la respuesta citogenética completa (CCyR) en más del 80 % de los pacientes con una supervivencia libre de eventos (SSC) informada a los ocho años del 81 %. (2) Con un avance posterior en dos nuevos inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de segunda generación, Dasatinib y Nilotinib, también han demostrado ser altamente efectivos como terapia inicial y en pacientes con resistencia o intolerancia al Imatinib. (4)

En pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica, el tratamiento con Tirocina ha mostrado resultados variables, asumiendo algunos autores que probablemente se deba a condiciones específicas de los pacientes como: comorbilidad y aspectos genéticos. (5)

ANTECEDENTES

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia maligna de las células precursoras hematopoyéticas, caracterizadas por un incremento de los granulocitos con forma inmaduras de los mismos y presencia del cromosoma Ph(+). Como consecuencia, se producen alteraciones funcionales de las líneas celulares hematopoyéticas, que se traducen en leucocitosis (>25 x 10⁹/L) frecuentemente 100-300 x 10⁹/L, con predominio de neutrófilos y mielocitos, así como basofilia y en algunos pacientes eosinofilia. Con frecuencia los pacientes presentan anemia con

cifra de plaquetas normal o aumentada. (6)

En 1960, Nowell y Hungerford descubrieron el cromosoma Philadelphia(Ph). En 1973, se identificó que Ph era un cromosoma 22 truncado debido a una traslocación recíproca con el cromosoma 9, posteriormente en la década de los 80's se identificaron los asociados de fusión de la traslocación como el oncogén ABL1 del cromosoma 9 y la región del grupo de puntos de rotura (BCR) del cromosoma 22. (6)

Hasta 1990, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico era el tratamiento de primera línea en pacientes que contaban con donador haploidéntico, porque la enfermedad es muy susceptible al efecto de injerto contra leucemia por los linfocitos del donante trasplantados. La introducción del Imatinib, el primero de una clase de fármacos de blanco molecular diseñado para bloquear la tirosin cinasa del BCR-ABL1, ha sustituido el TCPH en la mayoría de los pacientes, debido a que estos fármacos confieren un control duradero de la enfermedad, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad. (7)

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es de 1.5/100,000 habitantes por año. La incidencia se incrementa significativamente con una edad media de inicio a los 50 años. Es más frecuente en hombres y raro en niños. (8)

En niños la LMC constituye del 2 al 3% de las leucemias, con una incidencia de 0.6 por millón de niños al año en pacientes de 1 a 14 años, con incremento en la edad a 1.2 por millón de niños al año en adolescentes. Dentro de la prevalencia la mediana de edad es de 11 años. (9)

Se ha observado una gran diferencia de presentación de la enfermedad en pacientes pediátricos con respecto a los pacientes adultos, con características más agresivas de la enfermedad, como un conteo de leucocitos mayor con una mediana de $242 \times 10^9/L$, niveles de hemoglobina más bajos y esplenomegalia más pronunciada. (10)

ABORDAJE Y ESTUDIOS PARACLÍNICOS

El abordaje debe realizarse de forma pronta, realizando el diagnóstico mediante aspirado de médula ósea y la presencia de la anomalía del cromosoma Ph, $t(9;22)(q34;q11)$, mediante citogenética, o anomalías moleculares BCR-ABL relacionadas con Ph por hibridación in situ fluorescente (FISH) o por estudios moleculares. Con el análisis FISH se colocan sondas genómicas específicas de los genes BCR y ABL. Los estudios FISH pueden tener un rango de falsos positivos de 1 a 10 % según las sondas utilizadas. (11)

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR- RT) amplifica la región alrededor de la unión de empalme entre BCR y ABL. Es altamente sensible para la detección de enfermedad residual mínima. Las pruebas de PCR

pueden ser cualitativas (QPCR), proporcionando información sobre la presencia de la transcripción BCR-ABL, o cuantitativas, evaluando la cantidad de BCR-ABL. La PCR cualitativa es útil para el diagnóstico. La PCR cuantitativa se realiza para monitorear la enfermedad residual. Los estudios QPCR simultáneos de sangre periférica y médula ósea muestran un alto nivel de concordancia. (12)

El cromosoma Ph suele estar presente en el 100% de las metafases, a menudo como la única anomalía. Del 10 al 15% de los pacientes tienen cambios cromosómicos adicionales (evolución clonal) que involucran trisomía 8, isocromosoma 17, pérdida adicional de material de 22q o doble Ph, entre otros con menor porcentaje. (13)

FASES DE LA ENFERMEDAD

Se han diferenciado 3 fases de la enfermedad acorde a criterios hematológicos y citogenéticos.

Fase crónica. Se caracteriza por una médula ósea hipercelular, secundaria a hiperplasia mieloide. Se encuentra menos del 10% de blastos y promielocitos de la celularidad total, hay un leve aumento de fibras de reticulina. El frotis de sangre periférica hay leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides, eosinofilia, basofilia, con conteo de blastos del 1 al 3%. Plaquetas normales o aumentadas, la fosfatasa alcalina leucocitaria esta disminuida o ausente.

Fase acelerada. Acorde a los criterios de la OMS del 2016, se define en base a persistencia o aumento de leucocitos ($>10 \times 10^9/L$), persistencia o aumento de la esplenomegalia, persistencia de trombocitosis ($>1000 \times 10^9/L$), los 3 criterios previos que no respondan al tratamiento, persistencia de trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) no relacionada al tratamiento, basófilos $\geq 20\%$ en sangre periférica, blastos 10%-19% en SP y/o MO. (Tabla1) Dentro de los criterios citogenéticos se encuentran las anomalías cromosómicas clonales adicionales en células Ph+ al diagnóstico que incluyen anomalías como doble Ph, +8, i17q, +19; cariotipo

complejo, o anomalías de 3q26.2 o cualquier anomalía cromosómica clonal en células Ph+ que ocurran durante el tratamiento.

Dentro de los criterios de respuesta a Inhibidores de tirosin cinasa (ITK) es que presente persistencia hematológica al primer ITK o falla en alcanzar una respuesta hematológica completa (RHC) al primer ITK o cualquier indicador de resistencia hematológica citogenética o molecular a 2 ITK sucesivos o presencia de 2 o más mutaciones en BCR/ABL1 durante el tratamiento con ITK. (14)

Fase blástica. Se caracteriza por la presencia de blastos $\geq 20\%$ en SP y/o células nucleadas de médula ósea, proliferación blástica extramedular, clústers de blastos en médula ósea. (14) (Tabla 2)

Tabla 1. Criterios de la OMS para la fase de aceleración (14)

Criterios de la OMS para la fase de aceleración
Esplenomegalia progresiva (>10cm)
Blastos 10-19% SP o MO
Basofilia en SP > 20%
Plaquetopenia ($<100 \times 10^9/L$) no atribuible al tratamiento o trombocitosis persistente ($>1.000 \times 10^9/L$) sin respuesta al tratamiento
Leucocitosis refractaria a tratamiento
Anomalías citogenéticas adicionales

Tabla 2. Criterios de la OMS para la fase blástica (14)

Criterios de la OMS para la fase blástica
Blastos > 20% en SP o MO
Blastos + promielocitos > 30% en SP o > 50% en MO
Infiltración blástica de gánglios, SNC, priostio, piel, pleura u otros órganos

ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL RIESGO AL DIAGNÓSTICO

Con el objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes y establecer un pronóstico de supervivencia, se deben puntualizar aspectos tales como su edad, el tamaño de su bazo así como determinados recuentos de células sanguíneas pueden influir en su respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa y el resultado terapéutico. Siendo evaluados antes de iniciar el tratamiento como factores pronósticos de inicio. (15)

El pronóstico de la LMC se basa en 3 sistemas de puntuación para calcular su puntuación de riesgo: Sokal, Hasford y EUTOS. Los 3 sistemas incluyen variables clínicas y hematológicas, que toman en cuenta el tamaño del bazo, el recuento de plaquetas y el porcentaje de células blásticas, eosinófilos y basófilos en sangre periférica. El sistema de puntuación EUTOS con modificaciones recientes se utiliza en población pediátrica en estudios recientes. (16)

ABORDAJE TERAPÉUTICO

El único posible tratamiento curativo para la enfermedad es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento de soporte incluye el tratamiento de la anemia (eritropoyetina y transfusiones), la neutropenia (factores estimulantes de granulocitos), la trombocitopenia (transfusiones de plaquetas y empleo de análogos de la trombopoyetina). (17)

Como terapia de primera línea se desarrollaron los inhibidores de tirosin cinasa con afinidad molecular, y de esta forma lograr una ventaja significativa en la supervivencia de estos pacientes, al inactivar específicamente la proteína oncogénica, por lo que en los pacientes recién diagnosticados incrementa el porcentaje de supervivencia. Se requiere monitorear periódicamente la carga de BCR-ABL y la evidencia de evolución genética y desarrollo de resistencia a la terapia con ITK para detectar si

existiera progresión de la enfermedad. (18)

INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

La tirosina cinasa promueve el crecimiento y la replicación a través de vías posteriores como RAS, RAF, JUN quinasa, MYC y STAT. Esto influye en la leucemogénesis al crear un ciclo celular independiente de citoquinas con señales apoptóticas aberrantes en respuesta a la retirada de citoquinas que desregula la actividad cinasa intracelular. (19)

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) se demostró que interfieren de manera potente con la interacción entre la proteína BCR-ABL y el trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando la proliferación celular del clon maligno. (20)

La FDA aprobó el Imatinib en pacientes pediátricos en el 2003. La segunda generación de ITK fue aprobada en el 2017 el uso de Dasatinib y en el 2018 el Nilotinib.

Dentro de los estudios realizados en pacientes pediátricos, se demostró un perfil de seguridad similar que en adultos y actividad anti leucémica en todas las dosis estudiadas (260, 340, 440, and 570 mg/m²). La dosis elegida en pacientes al diagnóstico es de 340mg/m². (21)

IMATINIB

El Mesilato de Imatinib fue el primer ITK en recibir la aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición competitiva en el sitio de unión de ATP de la proteína BCR-ABL, lo que da como resultado la inhibición de la fosforilación de proteínas involucradas en la transducción de señales celulares. Inhibe eficazmente la cinasa BCR-ABL, pero también bloquea el receptor del factor de crecimiento derivado de

plaquetas, así como la tirosina cinasa C-KIT. (22)

El estudio International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) se considera un ensayo clínico fundamental para el uso de inhibidores de tirosin cinasa y la LMC. En este estudio se aleatorizaron a 1106 pacientes para recibir imatinib 400 mg/día o INF-a más citarabina subcutánea en dosis bajas. Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, los pacientes que recibieron imatinib tuvieron un mejor resultado que los pacientes tratados con INF-a más citarabina, en particular la tasa de respuesta citogenética completa (CCyR) (74 vs. 9%, $P < 0,001$), y ausencia de progresión a fase acelerada o blástica a los 12 meses (99 vs. 93%, $P < 0,001$). La tasa de supervivencia libre de eventos estimada fue del 81 % y la tasa de Supervivencia Global (SG) fue del 93 % cuando sólo se consideraron las muertes relacionadas con la LMC. (23)

Dentro de los resultados con el uso de Imatinib sólo el 55 % de los pacientes inscritos en el estudio IRIS continuaron con la terapia en el punto de seguimiento de 8 años. Por lo que surgió la necesidad de opciones adicionales para los pacientes que habían fracasado o eran intolerantes al Imatinib, por lo que se desarrollaron los ITK de segunda generación para los pacientes que no podían continuar con la terapia con Imatinib. (24)

Las toxicidades más comunes atribuibles al Imatinib, incluyen erupción cutánea, prurito, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, estreñimiento, diarrea y vómitos. Las toxicidades de grado 3/4 ($\geq 10\%$) han incluido trombocitopenia, neutropenia, lipasa elevada, hiperglucemia e hipofosfatemia. (25)

DASATINIB

Dasatinib es un ITK de segunda generación que es 350 veces más potente que el Imatinib in vitro. (26) Su mecanismo de acción consta en la inhibición de la familia de cinasas, que también puede ser importante para mitigar las vías críticas de señalización celular. (27)

El ensayo DASISION fue un estudio aleatorizado de fase III que comparó 400 mg de Imatinib una vez al día con 100 mg de Dasatinib una vez al día en pacientes recién diagnosticados. Se permitieron aumentos de dosis para ambos fármacos en el contexto de una respuesta subóptima según lo definido por el protocolo. El resultado primario fue Respuesta Citogenética Completa (CCyR por sus siglas en inglés) confirmado a los 12 meses. Un total de 519 pacientes fueron aleatorizados, los pacientes que recibieron Dasatinib lograron CCyR a los 12 meses con mayor frecuencia que los que recibieron Imatinib (77 frente a 66 %, $P = 0,007$). En la publicación del seguimiento a tres años del ensayo DASISION, se demostró que Dasatinib induce respuestas más rápidas y profundas en puntos de tiempo tempranos en comparación con Imatinib, queda por determinar su impacto sobre la supervivencia a largo plazo. Se reportó que a los 3 meses, la proporción de pacientes tratados con Dasatinib logró un nivel de transcripción BCR-ABL inferior o igual al 10 % (84 frente a 64 %, $P < 0,0001$ respecto con el imatinib). Alcanzar este umbral en cualquiera de los brazos predijo tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global. Dentro de los efectos adversos asociados a Dasatinib se reportaron los derrames pleurales (19 vs. <1%). (28)

NILOTINIB

Nilotinib es un análogo estructural de Imatinib, aunque su afinidad por el sitio de unión de ATP en BCR-ABL es hasta 50 veces más potente *in vitro* (29), al tener especificidad mejorada hacia el gen de fusión BCR/ABL. En estudios preclínicos, se encontró que Nilotinib tiene actividad contra 32 de 33 mutaciones BCR/ABL resistentes a Imatinib, pero no contra la mutación T3151. Con el nilotinib se demostró la capacidad de inducir respuestas hematológicas y citogenéticas en pacientes que no habían respondido a Imatinib. (30)

En el estudio internacional aleatorizado, ENESTnd, se compararon dos dosis de Nilotinib (300 o 400 mg dos veces al día) con imatinib 400 mg una vez al día. La

tasa de respuesta molecular mayor (MMR) a los 12 meses con mejores estadísticas para ambas dosis de Nilotinib en comparación con el grupo de imatinib (44 y 43 % frente a 22 %, $P < 0,001$). También hubo una progresión a fase acelerada o blástica mucho menor en el grupo de Nilotinib. Recientemente, se publicó un seguimiento de 36 meses y las diferencias en las respuestas moleculares profundas continuaron favoreciendo a Nilotinib en cualquiera de las dosis. (31)

El 58 % de los pacientes con LMC en fase crónica lograron una respuesta citogenética importante; 42%, una respuesta citogenética completa; y el 77%, una respuesta hematológica completa (CHR). A los 18 meses, la tasa de supervivencia general estimada fue del 91 %. De los pacientes cuya enfermedad había progresado a fase acelerada, Nilotinib se asoció con una respuesta citogenética importante en el 32 %; respuesta citogenética completa en 19%; y CHR en 30%. A los 12 meses, aproximadamente el 56 % de los pacientes carecían de progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia general estimada fue del 82 %. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4. La toxicidad más grave descrita es la prolongación del intervalo QT. (32)

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA

Actualmente, se recomienda que los pacientes se realicen un estudio de seguimiento de la médula ósea a los 3, 6 y 12 meses después de iniciar la terapia (21). Un método alternativo para determinar la respuesta citogenética es con el uso de FISH en sangre periférica. Si un paciente está respondiendo de manera óptima y el estudio FISH es negativo a los 6 o 12 meses, puede ser razonable omitir más exámenes de médula, ya que es probable que el paciente se encuentre en CCyR estable (33-34).

Para los pacientes en CCyR duradero que reciben terapia con ITK, el monitoreo molecular periódico mediante PCR-RT-Q es aceptable y útil, pero puede dar resultados falsos positivos o negativos, siendo perjudicial para los pacientes, si se interrumpe la terapia. Una estrategia para minimizar esto es usar la interfase FISH

como prueba diagnóstica complementaria junto con la prueba molecular. (35)

El fenotipo de la transcripción también ejerce una influencia sobre la cinética de la respuesta al tratamiento con TKI. (36) La importancia clínica del tipo de transcripción en la tasa de respuesta a Imatinib, en el estudio Suttorp et al, encontraron una respuesta más rápida a Imatinib en pacientes que albergaban la transcripción e14a2 en una pequeña cohorte de niños con LMC.

Suttorp et al intentaron validar los 3 sistemas de puntuación, así como una "puntuación joven de Sokal" modificada, en 90 niños (con rango de edad de 1 a 18 años) con Imatinib. Hubo una gran discordancia entre los 4 métodos de puntuación, lo que valida las preocupaciones planteadas sobre el uso de estas puntuaciones para la evaluación de riesgos o para tomar decisiones de tratamiento para niños con LMC. (37)

Las recomendaciones actualizadas de un panel de expertos convocado por la European Leukemia Net (ELN) definen fracaso del tratamiento basado en hematológicos, citogenéticos, y respuestas moleculares, teniendo en cuenta el tiempo en terapia. A los 3 meses o menos de tratamiento obtener una respuesta hematológica completa es obligatoria. Una respuesta citogenética completa debe lograrse a los 12 meses. Una vez alcanzado el CCyR, se continúa el seguimiento con PCR para cuantificar las transcripciones de BCR-ABL. En última instancia, los pacientes deben lograr una respuesta molecular mayor, que se define como una reducción de Transcripciones de BCR-ABL por 3 logs o más en comparación con una línea de base estandarizada. No lograr una MMR después de 18 meses se considera actualmente como una respuesta subóptima. Los enfoques de investigación actuales prueban la relevancia pronóstica de lograr una respuesta molecular completa con el cambio a inhibidores de segunda generación para llegar a la curación de la enfermedad, siendo el objetivo final del tratamiento. (38)

Las mutaciones puntuales del dominio cinasa BCR-ABL1 son detectables en ~50 % de los pacientes con fracaso del tratamiento y progresión. Las cuáles se han evaluado mediante técnicas de baja sensibilidad (secuenciación de Sanger). Las mutaciones con sustituciones de aminoácidos se asocian a resistencia a imatinib. En cuanto al Dasatinib y Nilotinib, se encuentran una menor cantidad de mutaciones resistentes, pero ninguno inhibe el T315I. Siendo la mutación más estudiada para los ITKs, el Ponatinib es efectivo en pacientes con T315. (39-40)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la terapia con inhibidores de la tirosin cinasa es el tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, por su afinidad molecular al interferir con la interacción entre la proteína BCR-ABL y el trifosfato de adenosina. Lo que conlleva a un bloqueo en la proliferación celular del clon maligno, y de esta forma lograr una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes, al inactivar específicamente las vías de señalización oncogénicas. En los pacientes recién diagnosticados incrementa el porcentaje de supervivencia, por lo que es de suma importancia iniciar la terapia de forma pronta, o realizar el cambio de inhibidor en cuanto no se tenga una respuesta hematológica, citogenética y molecular. Siendo primordial el conocimiento de factores involucrados en dicha respuesta.

Estudios multicéntricos realizados en pacientes pediátricos demuestran un mejor resultado que los pacientes tratados con esquemas de quimioterapia convencional, sin los efectos adversos que conlleva el uso de quimioterapéuticos.

En múltiples estudios se destaca el incremento de sobrevida y mejora de la calidad de vida, debido al incremento en la tasa de respuesta citogenética completa que se presenta con el uso y seguimiento mensual de los inhibidores de tirosin cinasa con especial énfasis en el impacto benéfico que tiene en detener la progresión de la enfermedad a fase acelerada o blástica.

Por lo anterior proponemos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores relacionados con el efecto de Inhibidores de Tirosin Cinasa en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica infantil?

JUSTIFICACIÓN

En esta tesis se analizaron datos estadísticos sobre el uso de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica, con la finalidad de verificar los factores relacionados con la efectividad de esta terapia blanco molecular dentro de nuestra población.

La importancia radica en iniciar oportunamente la terapia con inhibidores de tirosin cinasa, para evitar complicaciones a corto y largo plazo. Sin un tratamiento específico de forma oportuna la mortalidad de los pacientes es del 100%.

En pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica, el tratamiento con Inhibidores de Tirosin Cinasa ha mostrado resultados variables, asumiendo algunos autores que probablemente se deba a condiciones específicas de los pacientes como los parámetros hematológicos, fase de la enfermedad, aspectos genéticos, número de copias del gen BCR-ABL1, inicio temprano de la terapia con Inhibidores de Tirosin Cinasa así como la dosis, efectos adversos y requerimiento de cambio de ITK.

Actualmente no se cuentan con estudios enfocados a los factores asociados al efecto de los inhibidores de Tirosin Cinasa en población pediátrica mexicana, la mayoría de los estudios actuales se enfoca a su respuesta en pacientes adultos. Dentro de la finalidad del estudio fue reportar la experiencia clínica de nuestra institución, siendo una base de referencia bibliográfica nacional en la población pediátrica.

HIPÓTESIS

Hipótesis

Los factores de riesgo se relacionan (>50%) con el efecto de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica infantil.

Hipótesis Nula (H0)

Los factores de riesgo se relacionan (>75%) con el efecto de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica infantil.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores relacionados con el efecto de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica infantil

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características demográficas de la población estudiada.

Describir las alteraciones hematológicas más frecuentes que presentan los pacientes con LMC.

Describir las alteraciones clínicas (fiebre, organomegalias, linfadenopatías).

Reportar la respuesta citogenética posterior al inicio de la terapia con Inhibidores de Tirosin Cinasa.

Reportar la progresión a fase blástica o fase acelerada en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Reportar la pérdida de la respuesta a tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Reportar la presencia de efectos adversos asociados al uso de inhibidor de tirosin cinasa utilizado en cada paciente.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, descriptivo, serie de casos, no experimental, retrospectivo, documental sin riesgo, longitudinal.

Población de estudio.

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica con tratamiento a base Inhibidores de Tirocin Cinasa, atendidos en el CMN “20 de Noviembre” tratados entre enero de 2001 y enero de 2022.

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre”.

Tiempo de ejecución.

Se proyectó realizar el presente estudio en un periodo de 3 meses, a partir de su aprobación por los correspondientes del CMN “20 de Noviembre”.

Definición del grupo control.

No aplica.

Definición del grupo a intervenir.

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica con tratamiento a base Inhibidores de Tirocin Cinasa, atendidos en el CMN “20 de Noviembre” tratados entre enero de 2001 y junio de 2022.

Criterios de inclusión.

- Pacientes pediátricos en seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica corroborado por biometría hemática, Aspirado de Médula Ósea y estudio citogenético en terapia con Inhibidores de Tirocin Cinasa, en el periodo de enero de 2001 y diciembre de 2022.
- Tener mínimo 6 meses de tratamiento con Inhibidores de Tirocin Cinasa.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que decidan no seguir las indicaciones de la terapia con Inhibidores de Tirocin Cinasa.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que suspendan el tratamiento con ITK, por más de una semana con pérdida de la respuesta hematológica.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala	Medición
Género	Género fenotípico del paciente	Conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico	Cualitativa	Dicotómica	1=Femenino 2=Masculino
Edad	Tiempo de Vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa	Discreta	Años
Conteo de plaquetas antes del inicio de tratamiento.	Número de plaquetas reportadas en la biometría hemática	Con base en el reporte de plaquetas en la biometría hemática previa al inicio de tratamiento con ITK	Cualitativa	Dicotómica	1= en rangos de referencia 2= por arriba de rangos de referencia
Leucocitos antes del inicio de tratamiento	Número de leucocitos totales reportados en la biometría hemática	Reportados de biometría hemática previa al inicio de tratamiento con ITK	Cualitativa	Dicotómica	1= en rangos de referencia 2= por arriba de rangos de referencia
Fiebre	Temperatura axilar > 38.2°C reportada en la nota clínica	Reportados en historia clínica previa al inicio de tratamiento con ITK	Cualitativa	Dicotómica	1= antecedente de fiebre 2= sin antecedente de fiebre
Organomegalias	Aumento del tamaño de hígado y/o bazo > percentil para la edad reportada en la nota clínica	Reportados en historia clínica previa al inicio de tratamiento con ITK	Cualitativa	Dicotómica	1= antecedente de organomegalias 2= sin antecedente de organomegalias
Linfadenopatías	Aumento del tamaño de ganglios por arriba de percentila para la edad reportada en la nota clínica	Reportados en historia clínica previa al inicio de tratamiento con ITK	Cualitativa	Dicotómica	1= antecedente de linfadenopatías 2= sin antecedente de linfadenopatías
Presencia de Blastos	Porcentaje de blastos en Médula Ósea	Presencia de células inmaduras (mieloblastos) en la médula ósea o sangre periférica en el aspirado de	Cualitativa	Discreta	0 = <10% 1= 10-19% 2 = >20%

		médula ósea realizado al diagnóstico.			
Clasificación	Clasificación de la Fase al diagnóstico LMC	Sistema de clasificación OMS 2008, revisión de la OMS de la clasificación de neoplasias mieloides 2016.	Cualitativa	Ordinal	1=Fase Crónica 2=Fase Blástica 3=Fase Acelerada
Aspirado de médula ósea al diagnóstico	Morfología celular, conteo de blastos en la médula ósea.	Procedimiento para realizar el diagnóstico morfológico de leucemia	Cualitativa	Nominal	Conteo absoluto de blastos < 10%, 10-19% o > 20% en MO Hiperplasia granulocítica Histiocitos
Aspirado de médula ósea al diagnóstico a 12 meses de inicio del tratamiento	Morfología celular, conteo de blastos en la médula ósea. Procedimiento para realizar el diagnóstico morfológico de leucemia	Procedimiento para evaluación de respuesta a tratamiento a 12 meses	Cualitativa	Nominal	Conteo absoluto de blastos < 10%, 10-19% o > 20% en MO Hiperplasia granulocítica Histiocitos
Biopsia de Hueso	Extracción de un a porción de hueso	Procedimiento guiado con toma de muestra de hueso y examinada por el servicio de Patología, se realiza al diagnóstico del paciente.	Cualitativa	Discreta	Celularidad>60% Celularidad<60%
Cariotipo al diagnóstico	Análisis cromosómico de las células humanas	Anormalidades cromosómicas reportadas en estudio cromosómico	Cualitativa	Nominal	1= Presencia de traslocación t(9;22) (q34;q11) 2= Variantes: translocaciones triples entre los cromosomas 9, 22 y 11 ó 19. 3= Sin alteraciones
Cariotipo a 12 meses	Análisis cromosómico de las células humanas	Anormalidades cromosómicas reportadas en estudio cromosómico a 12 meses para evaluación de respuesta a tratamiento.	Cualitativa	Nominal	1= Presencia de traslocación t(9;22) (q34;q11) 2= Variantes: translocaciones triples entre los cromosomas 9, 22 y 11 ó 19. 3= Sin alteraciones
Tratamiento farmacológico	Tipo de Inhibidores de Tirosin Kinasa	Tipo de Inhibidores de Tirosin Kinasa con los que inició tratamiento el paciente.	Cualitativa	Discreta	1= Imatinib 2= Dasatinib 3= Nilotinib
Efectos adversos	Problema médico asociado	Efecto indeseado que sucede tras la	Cualitativa	Dicotómica	1=Si 2=No

	al tratamiento	administración Tirosin Cinasa de a dosis terapéuticas			
Tipo de efecto adversos	Problema médico asociado al fármaco durante un tratamiento	Efecto indeseado que sucede tras la administración de Tirosin Cinasa.	Cualitativa	Nominal	1= Dermatitis 2=Náusea 3=Citopenias
Progresión de la enfermedad	Progresión a fase blástica o acelerada	Riesgo de progresión a fase blástica o acelerada	Cualitativa	Dicotómico	1=Si 2=No
Respuesta completa hematológica al tratamiento	Cambios posteriores al uso de Inhibidores de Tirosin Cinasa	Reporte de cifras de Leucocitos, Basófilos, plaquetas y Blastos, en ausencia de esplenomegalia, posterior a los 3 meses de tratamiento con Inhibidores de Tirosin Cinasa	Cualitativa	Dicotómico	1=Si 2= No
Respuesta parcial hematológica al tratamiento	Cambios posteriores al uso de Inhibidores de Tirosin Cinasa	Recuento leucocitario normal con persistencia de esplenomegalia o células inmaduras en sangre periférica o disminución de plaquetas (mejoría de la trombocitosis) > 50%, comparado con los niveles antes del tratamiento	Cualitativo	Dicotómico	1=Si 2=No
Respuesta citogenética al tratamiento	Cambios posteriores al uso de Inhibidores de Tirosin Cinasa	Reporte de 20 metafases de la Médula ósea posterior a los 12 meses del uso de Inhibidores de Tirosin Cinasa	Cualitativa	Dicotómico	1=Si 2=No
Respuesta Molecular al Tratamiento	Número de transcripciones de BCR-ABL a través de PCR	Presencia de transcripciones de BCR-ABL a través de PCR posterior a los 18 meses del uso de Inhibidores de Tirosin Cinasa	Cualitativa	Dicotómico	1=Si 2=No

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

Realizamos una búsqueda en los registros del servicio de hematología pediátrica y en el Sistema Informático de administración Hospitalaria, (SIAH), con la búsqueda de los pacientes por diagnóstico “Leucemia Mieloide Crónica”, en el periodo del 01 de enero de 2001 al 30 de junio de 2022, seleccionando del total los que cumplan con criterios de selección.

Los pacientes debían tener a su momento de diagnóstico estudio de Biometría Hemática, reporte del Aspirado de Médula Ósea y Cariotipo.

Una vez que se autorizó el presente estudio, se evaluaron las características clínicas de los pacientes reportadas en el expediente electrónico y/o físico, registrando en una base de datos la información de la historia clínica del paciente, así como sus variables como la Respuesta Hematológica completa o parcial, posteriormente Respuesta Citogenética y Molecular, pérdida de la respuesta con progresión de la enfermedad y efectos adversos asociados, llenando una hoja de datos por cada paciente, posteriormente se registró la información en el programa Excel, iniciando la base de datos del grupo de estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La información se registró en una base de datos en Excel para el posterior análisis estadístico mediante el programa SPSS. Se determinó las características demográficas paramétricas y no paramétricas, en busca de la distribución de datos con medidas de tendencia central, media, mediana y moda. Se realizó estadística descriptiva de las variables cuantitativas (medias, desviaciones estándar) y cualitativas (frecuencias y porcentajes). Posteriormente se analizaron las variables como la edad, sexo, manifestaciones clínicas, hemograma al momento del diagnóstico. Se analizaron las respuestas citogenéticas y moleculares, las tasas de progresión a la fase acelerada y crisis blástica a lo largo del tiempo. Con los factores obtenidos se realizó el análisis estadístico a través de la comparación con las pruebas de chi-cuadrada de las características basales, los parámetros hematológicos con el efecto a la terapia de ITKs.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio está apegado a la declaración de la declaración de Helsinki. La ley general de salud establece que deben utilizarse los datos de confidencialidad y con fines no lucrativos.

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki y las recomendaciones vigentes de la Comisión Nacional de Bioética.

En este estudio no se presentaron situaciones que originaran conflicto de interés. Debido a que no se manipularan biológicos, no existe riesgo a los investigadores participantes en el estudio.

RESULTADOS.

Se realizó una búsqueda en los registros del servicio de hematología y los registros electrónicos en el SIAH, de expedientes de pacientes atendidos en el periodo 01 enero 2001 y junio 2022 en el servicio de hematología pediátrica. La búsqueda arrojó 12 expedientes de pacientes, se eliminaron 2 pacientes en los que al revisar el diagnóstico tenían Leucemia Mieloide Aguda, y uno más se eliminó porque era mayor de 17 años, y al momento de la evaluación de respuesta a tratamiento ya era mayor de edad.

Posterior a la aplicación de criterios de selección, incluimos 9 pacientes (7 hombres y 2 mujeres), con una mediana de edad de 11 años (rango 2-17 años). Las características de los pacientes incluidos se describen en la tabla 1.

Las alteraciones hematológicas más frecuentes que encontramos en los pacientes con LMC fueron trombocitosis en 7 pacientes, así como anemia en 8 pacientes, basofilia en 7 pacientes y en el 100% de los pacientes presentan leucocitosis siendo característica hematológica más sobresaliente en esta patología acorde con la literatura. (41)

Las alteraciones clínicas que documentamos fueron fiebre, esplenomegalia y linfadenopatías, presetandose en 77.7% de los pacientes la esplenomegalia como signo clínico cardinal, siendo un signo descrito en los pacientes con LMC. (42)

En el estudio el 44.4% de los pacientes iniciaron terapia de ITK con Imatinib, 44.4% con Dasatinib y 11.1% con Nilotinib. El 55.5% requirió cambio de ITK por otro de diferente generación secundario a efectos adversos.

El principal efecto adverso presentado en 44.4% de los pacientes fue toxicidad cutánea. Dentro de los efectos adversos que tuvieron mayor impacto en el cambio o disminución de dosis fue la toxicidad hematológica, con anemia y trombocitopenia en 2 pacientes, los cuáles requirieron disminución de la dosis, sin mejoría por lo que se les realizó cambio de ITK. En comparación con el estudio unicentrico realizado en Argentina, donde se reportó como principal

efecto adverso la anemia con los 3 ITK, y cómo segunda repercusión la trombocitopenia en pacientes con Nilotinib. (43)

El 77.7% de los pacientes alcanzaron respuesta citogenética posterior a 12 meses y posterior respuesta molecular a los 18 meses del inicio de la terapia con Inhibidores de Tirosin Kinasa, los otros 2 pacientes la obtuvieron de forma tardía, considerándose una respuesta subóptima. En el estudio ENABL, que evaluó el tratamiento con Nilotinib en pacientes con respuestas subóptimas a imatinib, un 83% de los pacientes alcanzaron RMM en cualquier momento del estudio. (44)

Un paciente tuvo progresión a fase acelerada por lo que se presentó a comité de trasplante de Médula ósea y se le realizó un trasplante de médula ósea alogénico, con falla de injerto primaria por lo que actualmente se reinicio terapia con ITK.

Realizamos pruebas de asociación (Chi²) para respuesta al tratamiento con ITK vs los factores descritos en nuestro Centro Médico cómo: plaquetas < 450 000, leucocitos totales <100 000, basófilos < 3%, blastos < 10%, copias BCR-ABL < 100 000, bazo dentro de parámetros, fase al Diagnósticocopias del gen BCR-ABL con asociación directa obteniendo que $\chi^2 < \chi^2_{crítico}$ por lo que se acepta la hipótesis nula y se concluye que los factores descritos estan vinculados con el efecto a la terapia con ITK, siendo el parametro descrito para determinar su efecto con el tratamiento, con p value de 0.05%.

Tabla 1. Características clínicas de cada uno de los pacientes, reportando la fase de la enfermedad de LMC acorde a la OMS 2008; líneas celulares al diagnóstico; reporte de células blásticas en Aspirado de Médula Ósea (AMO).

Px.	Edad	Sexo	Cifras al diagnóstico						Clasificación Fase	
			Hb gr/dl	LT absolutos	NT absolutos	B %	Plaquetas x10 ³	AMO Blastos %	Esplenomegalia >10cm	
1	2	M	8.5	132000	62040	10	878	2	Crónica	Si
2	4	M	9.1	286000	131560	3	1176	3	Crónica	Si
3	7	M	7.3	390840	123060	4	496	28	Blástica	Si
4	9	M	8.5	420000	107800	10	870	8	Crónica	No
5	11	F	8.8	267000	126000	5	549	3	Crónica	Si
6	12	M	11.6	428000	98440	4	650	5	Crónica	Si
7	13	F	11.2	540000	126900	8	489	9	Crónica	Si
8	14	M	11.2	95290	85990	6	353	2	Crónica	Si
9	17	M	10.3	240000	76800	3	442	3	Crónica	Si

Px: paciente, M: masculino, F: femenino, Hb: hemoglobina, LT: Leucocitos totales, Nt: neutrófilos, B: basófilos, AMO: Aspirado de médula ósea.

Tabla 2. Terapia de inhibidores de tirosin cinasa al diagnóstico, reportando la respuesta hematológica, citogenética y molecular

No. Caso	Clasificación Fase	ITK al diagnóstico			Respuesta Hematológica (Meses)		Respuesta Citogenética (Meses)	Respuesta Molecular (Meses)
		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	C	P		
1	Crónica		SI		3		12	18
2	Crónica	SI			-	5	21	25
3	Acelerada	SI			-	7	18	22
4	Crónica		SI		3		12	18
5	Crónica	SI			3		12	18
6	Crónica		SI		3		12	18
7	Crónica			SI	3		12	18

8	Crónica	SI	3	12	15
9	Crónica	SI	3	12	18

C:completa, P: parcial

Tabla 3. Asociación de las variables categóricas

EFECTO CON LA TERAPIA CON ITK	
χ^2	
SEXO	4.285714
PLAQUETAS < 450 000	1.285714
LEUCOCITOS TOTALES <100 000	0.5625
BASOFILOS < 3%	4.07
BLASTOS < 10%	2.25
COPIAS BCR-ABL < 100 000	0.9
BAZO DENTRO DE PARÁMETROS	0.5625
FASE CRÓNICA AL DIAGNÓSTICO	2.25

La significancia estadística se realizó con el valor de $p= 0.05$ en cada asociación.

*Rosenberg HK, et al., Normal splenic size in infants and children for age. AJR AM J Roentgenol 1991.

ITK: Inhibidor de Tirocin Cinasa.

DISCUSION

En este trabajo se analizan los factores involucrados con la efectividad de la terapia de inhibidores de tirosin cinasa en pacientes pediátricos con LMC atendidos por el servicio de Hematología Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El mayor porcentaje de pacientes se concentro de los 9 a los 14 años,, lo que difiere de los reportado por Norio K., et al. en Japón donde se reporta un porcentaje mayor en pacientes de 15 a 18 años, reportando que la LMC representa un 8.3% de las leucemias en este grupo de edad y 5.9% en pacientes de 5 a 14 años. (45) Lo que sugiere esta diferencia son los diferentes tipos de población en cada estudio, no hay estudios en población pediátrica mexicana por lo que no podemos realizar la comparativa en nuestro país.

Las alteraciones hematológicas descritas en la fisiopatología de la enfermedad, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, reflejandose en sangre periférica una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, reportandose en nuestra serie de casos en el 100% de los pacientes, muy frecuentemente acompañada de trombocitosis en el 77.7%.

La alteración clínica encontrada fue la esplenomegalia debido a la infiltración de la serie granulocítica que se da en esta patología.

Acorde al registro internacional de LMC en pacientes pediátricos del estudio Millot F, et al., se describen tasas mayores de esplenomegalia y leucocitosis como factores pronósticos sobresalientes, en aquellos pacientes que presentaron pérdida de la respuesta a la terapia de inhibidores de tirosin cinasa. Con los datos reportados en el estudio, se lograron captar estas variables en nuestros pacientes y valorar la relación con la efectividad al tratamiento. A su vez se realizó la relación con el porcentaje de blastos reportados al diagnóstico con un valor de impacto que nos lleva a definir que pacientes con mayor porcentaje de estos tendrá un factor en

contra para obtener respuesta hematológica completa, respuesta citogenética mayor y respuesta molecular óptima a la terapia con inhibidores de tirosin cinasa. (46)

El 100% de los pacientes alcanzaron respuesta citogenética y molecular posterior a 25 meses del inicio de la terapia con Inhibidores de Tirosin Cinasa, acorde a lo reportado en estudios de fase III donde se obtuvo respuesta hematológica completa al mes 3, la respuesta citogenética completa (CCyR) al mes 12 y la respuesta molecular mayor (MMR) al mes 18 se lograron en el 98, 63 y 59% de los pacientes, respectivamente. Al mes 36, el 86 % de los pacientes lograron CCyR y el 74 % lograron MMR. (47)

El uso de inhibidores de tirosin cinasa en nuestra población de estudio se observa que logra una remisión de la enfermedad comparable con la descrita en la literatura, teniendo en cuenta que el seguimineto de estos pacientes debe de ser constante con estudios moleculares para evaluar la respuesta al tratamiento (48); así como mejoría de la calidad de vida de los pacientes, ofreciéndoles la oportunidad de remisión a aquellos que no cuentan con donador emparentado haploidéntico de células progenitoras hematopoyéticas.

Hasta el momento todos los pacientes continúan con el tratamiento con ITK, por lo que en el seguimiento posterior a este estudio debemos obtener un tiempo máximo de tratamiento, ya que en la literatura no se cuenta con los datos certeros que nos den la pauta para el tiempo en el que se debe suspender la terapia enpacientes pediátricos. (49)

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio, los factores predictores de respuesta a tratamiento con Inhibidores de Tirosin Kinasa en pacientes con LMC infantil son el tamaño del bazo dentro de parámetros para la edad, conteo absoluto de leucocitos totales < 100 mil, conteo de plaquetas dentro de parámetros normales (< 450 mil), el porcentaje de blastos $< 10\%$ que dictamina la fase crónica de la enfermedad y las copias del gen BCR-ABL < 100 mil reportadas por estudio molecular, con el cálculo de chi cuadrada se determinó la asociación directa con la efectividad del tratamiento. Con observado en nuestros pacientes se realizó la comparación con estudios realizados en otras poblaciones. Se tuvieron en cuenta estos factores ya que en los estudios descritos en pacientes pediátricos se consideran como factores característicos de una enfermedad más agresiva. Sin embargo, las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de una corte retrospectiva de sólo 9 pacientes, por lo que deben confirmarse con estudios prospectivos que incluyan una muestra de mayor tamaño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shuai K, Halpern J, ten Hoeve J. Constitutive activation of STAT5 by the BCR-ABL oncogene in chronic myelogenous leukemia. *Oncogene* 1996;13:247–254.
2. Carlesso N, Frank DA, Griffin JD. Tyrosyl phosphorylation and DNA binding activity of signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins in hematopoietic cell lines transformed by Bcr/Abl. *J Exp Med* 1996;183:811–820.
3. Ilaria RL Jr, Van Etten RA. P210 and P190 (BCR/ABL) induce the tyrosine phosphorylation and DNA binding activity of multiple specific STAT family members. *J Biol Chem* 1996;271:31704–31710.
4. Ernst T, Hoffmann J, Erben P, Hanfstein B, Leitner A, Hehlmann R et al. ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid Haematologica. 2008; 93(9):1389-1993.
5. Deininger MW. Diagnosing and managing advanced chronic myeloid leukemia., *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015;35: e381-e388.
6. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-3356.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1451-1464.
8. Beligoy L., et al. Leucemia mieloide crónica, Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2017.
9. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 111: 1774– 1780
10. La Rosée, P., & Deininger, M. W. Resistance to Imatinib: Mutations and Beyond. *Seminars in Hematology* 2010, 47(4), 335–343

11. Schoch C, Schnittger S, Bursch S, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia* 2002; 16: 53.
12. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3–7.
13. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013., *Blood*, 2013, vol. 122 6(pg. 872-884)
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
15. Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2011;29:1512–1516.
16. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019 May 30;133(22):2374-2384.
17. Hehlmann R. CML Where do we stand in 2015, *Ann Hematol*, 2015; 94: S103-S105.
18. Hijiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):107-119
19. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et al. Chronic myelogenous leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1327– 1340.
20. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European

LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208–1215.

21. Biondi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Castor A., Lucchini G., Gandemer V., et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study, *The Lancet Oncology* 2012; Vol.13, P936-945
22. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994– 1004.
23. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009, 114.
24. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399–401
25. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* 2006;66:5790–5797.
26. Cerchione C, Locatelli F, Martinelli G. Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*. 2021 Mar 25;11:632231.
27. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260–2270.
28. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494–500.
29. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a

- selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7:129–141.
30. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251–2259.
31. Larson RA, Hochhaus A, Clark RE, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow up. *Leukemia* 2012;26:2197–2203.
32. DeRemer D, Ustun C, Natarajan K, et al. Nilotinib: A second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia, clinical therapeutics, 2008;30:1956-1975.
33. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Muller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saussele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013.
34. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. La biología distintiva del cáncer en adolescentes y adultos jóvenes. *Nat Rev Cáncer*. 2008; 8 (4):288–9.
35. Adler R, Viehmann S, Kuhlisch E, Martiniak Y, Röttgers S, Harbott J, Suttorp M. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients characteristics in childhood chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2009;82(2):112–118.
36. Mustjoki S, Richter J, Barbany G, Ehrencrona H, Fioretos T, Gedde-Dahl T, Gjertsen BT, Hovland R, Hernesniemi S, Josefsen D, Koskenvesa P, Dybedal I, Markevarn B, Olofsson T, Olsson-Stromberg U, Rapakko K, Thunberg S, Stenke L, Simonsson B, Porkka K, Hjorth-Hansen H. Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. *Leuk*. 2013;27(7):1520–1526.

37. Belloc F, Moreau-Gaudry F, Uhalde M, Cazalis L, Jeanneteau M, Lacombe F, Praloran V, Mahon F-X. Imatinib and Nilotinib induce apoptosis of chronic myeloid leukemia cells through a Bim-dependant pathway modulated by cytokines. *Cancer Biology & Therapy*. 2007;6(6):912–919.
38. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, Schnittger S, Haferlach C, Goehring G, Proetel U, Kolb HJ, Krause SW, Hofmann WK, Schubert J, Einsele H, Dengler J, Haenel M, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Branford S, Hughes TP, Spiekermann K, Baerlocher GM, Pfirrmann M, Hasford J, Saussele S, Hochhaus A, Sakk GCMLSG. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML) *Leuk*. 2012;26(9):2096–2102.
39. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, Clark RE, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Pavlu J, Paliompeis C, Reid A, Rezvani K, Goldman JM, Feroni L. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232–238.
40. Gonon-Demoulian R, Goldman JM, Nicolini FE. [History of chronic myeloid leukemia: a paradigm in the treatment of cancer] *Bull Cancer*. 2014;101:56–67.
41. Riva ME, Manciola F, Gutiérrez R, Isnardi S, Zoppegno L. Chronic myeloid leukemia and tirosinkinase inhibitors: toxicity profile. Interruption of treatment and its effects on outcome. Prospective study in a single institution, *Hematologia* (2018) 2 (22): 157-163.
42. Sampaio MM, Santos MLC, Marques HS, Gonçalves VLS, Araújo GRL, Lopes LW, Apolonio JS, Silva CS, Santos LKS, Cuzzuol BR, Guimarães QES, Santos MN, de Brito BB, da Silva FAF, Oliveira MV, Souza CL, de Melo FF. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World J Clin Oncol*. 2021;12(2):69-94

43. Ferrulli M., Icardi G., Martorell Caro M., Bianchini M., Evaluation of the sustained deep molecular response (RM4.0, RM4.5, RM5.0) in the argentine population with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *THEMATOLOGÍA* • Volumen 22 N° 1: 7-12, 2018
44. Ailawadhi, S. et al., "Exploring nilotinib BCR-ABL Effects (ENABL): nilotinib 300 mg Twice Daily in Patients Who Demonstrate a Suboptimal Response to imatinib" *Blood*, 2011; 118(21):1193.
45. Norio Shiba, Kenichi Yoshida, Yusuke Hara, Genki Yamato, Yuichi Shiraishi, Horibe K, et al. Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia, *Blood Adv* (2019) 3 (20): 3157–3169.
46. Millot F, Traore P, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, Leverger G, Plantaz D, Bertrand Y, Bordignon P, Guilhot F. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr*. 2005;116(1):140–143.
47. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, von Neuhoff N, Metzler M, Sedlacek P, de Bont ESJM, Balduzzi A, Lausen B, Aleinikova O, Sufliarska S, Henze G, Strauss G, Eggert A, Kremens B, Groll AH, Berthold F, Klein C, Groß-Wieltsch U, Sykora KW, Borkhardt A, Kulozik AE, Schrappe M, Nowasz C, Krumbholz M, Tauer JT, Claviez A, Harbott J, Kreipe HH, Schlegelberger B, Thiede C. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1657-1669.
48. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*. 2018;32(7):1657-1669.
49. Giona F, Saglio G, Moleti ML, et al. Treatment-free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2015;168(2):305-308.