



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los  
Trabajadores del Estado (ISSSTE)**

**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**

TESIS

**"SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA  
MIELOBLASTICA AGUDA CON MUTACION FLT3 TRATADOS CON  
MIDOSTAURINA: EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA (HEMATOLOGIA)**

**PRESENTA**  
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES ROSALES LÓPEZ

**TUTOR**  
DR. ELEAZAR HERNÁNDEZ RUIZ

FOLIO: **206.2023**

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2024





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.

**"SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON  
MUTACION FLT3 TRATADOS CON MIDOSTAURINA :EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE  
HEMATOLOGIA CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"**

**FOLIO 206.2023**



**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



**Dr José Luis Aceves Chimal**  
Coordinador de Enseñanza



**Dr. José Luis Álvarez Vera**  
Encargado de Servicio de Hematología



**Dra. Martha Alvarado Ibarra**  
Profesor titular del Curso de Hematología



**Dr. Eleazar Hernández Ruiz**  
Asesor de Trabajo de investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, en donde siempre se encontrará mi corazón.

A mi mamá Mari, quien como herencia me ha otorgado las armas para enfrentar la vida, de quien aprendí a trabajar, espero tener tu fuerza y valentía algún día.

A mi papá Ángel, quien me enseñó a trabajar duro, a levantarme todos los días incluso en la adversidad, te amé, te amo y te amaré por siempre.

A mis hermanos, Andrés y Lourdes, de quienes aprendí a ver por los demás, no hubiera crecido con mejores personas en el mundo que con ustedes.

A mis maestros en éste difícil camino de la Hematología, quienes incluso en la adversidad me enseñaron que cada paciente es un capítulo de un libro, un artículo, y la integración de todo lo anterior, pero esencialmente es un ser humano que requiere comprensión en su sufrimiento en la lucha contra lo inevitable.

A mi asesor, el Dr. Eleazar Hernández Ruíz, quien me motivó el llevar a término el presente trabajo, pero más allá de eso es un excelente médico y ser humano, usted es mi ejemplo a seguir.



Oficio: No. **96.230.1.3.2/512/2023**  
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 10 de mayo de 2023

**Dr. Eleazar Hernández Ruiz**  
**Responsable del Proyecto**  
**Servicio Hematología.**  
**Presente.**


Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **"SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON MUTACION FLT3 TRATADOS CON MIDOSTAURINA: EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **206.2023.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Hematología** el residente: **Dra. María de los Ángeles Rosales López** que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

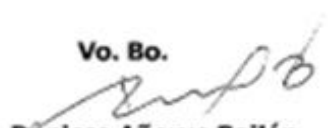
Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**ATENTAMENTE**

  
**Dr. Paul Mondragón Terán**  
Coordinador de Investigación

**Vo. Bo.**

  
**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/ylc\*



INDICE	
Resumen estructurado	5
Abreviaturas	8
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación Justificación	15
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	16
Material y métodos	17
Criterios de selección: inclusión/exclusión/eliminación	18
Definición de variables	18
Metodología	20
Tamaño de la muestra y análisis estadístico	20
Aspectos éticos	21
Resultados	24
Discusión	29
Conclusión	32
Referencias bibliográficas	34
Anexos	37

## RESUMEN

### **SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA CON MUTACION FLT3 TRATADOS CON MIDOSTAURINA: EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**Antecedentes:** La mutación de FLT3 en la leucemia mieloide aguda se encuentra en aproximadamente 30% de los pacientes y se asocia a un pronóstico desfavorable por su baja respuesta a los tratamientos convencionales. La Midostaurina ha demostrado efectividad en lo que respecta a la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG) en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Sin embargo, de forma empírica, se ha observado variabilidad en la eficacia, probablemente debido al perfil citogenético y molecular.

**Objetivo:** Valorar la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda con mutación FLT3 tratados con midostaurina.

**Método:** Estudio de Cohorte histórico. Del registro de pacientes del servicio de hematología se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes con LMA tratados con Midostaurina, registrando las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidad, ECOG, biometría hemática, blastos en medula ósea y en sangre periférica, cariotipo, toxicidad de la Midostaurina, complicaciones, SLE y SG.

**Análisis estadístico:** Se utilizó el programa estadístico SPSSv29.0 para Windows.

**Resultados:** Se analizó un total de 15 pacientes, dentro de la subclasificación de la mutación en FLT3 correspondió 6 (40%) en el dominio TKD y 9 (60%) en el dominio ITD. La mediana de supervivencia global encontrada fue de 23 meses (IC 95%, 7.6-38.3) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18 meses (IC 95%, 6.7-29.2).

**Conclusión:** Las características de la enfermedad al diagnóstico son equiparables a lo descrito en los estudios que condujeron a la aprobación del uso de midostaurina, en este caso la SG encontrada fue de 23 meses y la mediana de SLP

fue de 18 meses. La tasa de respuesta general a esquema de inducción fue del 80%.

<b>1.- DATOS DEL ALUMNO</b>	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRONICO	<b>ROSALES  LOPEZ  MARIA DE LOS ANGELES</b> 5585758233 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Facultad de Medicina Médico Residente de Hematología. 517224472 <a href="mailto:aw_angeles@outlook.com">aw_angeles@outlook.com</a>
<b>2.-DATOS DE LOS TUTORES</b>	
<b>TUTOR(A) PRINCIPAL:</b>	<b>DR. ELEAZAR HERNÁNDEZ RUIZ</b>  Medico adscrito del servicio de Hematología, CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE.  Correo: hematologia20nov@gmail.com
<b>3.- DATOS DE LA TESIS</b>	
TÍTULO  No. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	<b>“SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES  CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA  CON MUTACIÓN FLT3 TRATADOS CON  MIDOSTAURINA: EXPERIENCIA DEL  SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CENTRO  MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”</b>  2024 <b>206.2023</b>

## **ABREVIATURAS**

**AMO:** Aspirado de Médula ósea

**EMA:** European Medicines Agency

**FDA:** Food and Drug Administration

**FISH:** Hibridación fluorescente in situ

**FLT3:** FMS-like tyrosine kinase 3

**FLT3 -ITD:** FMS-like tyrosine kinase 3 con mutación de dominio tirosin kinasa.

**FLT3 TKD:** FMS-like tyrosine kinase 3 con duplicación interna en tandem

**LANOL:** Leucemia aguda no linfoblástica.

**LMA:** Leucemia Mieloblástica aguda

**NCCN:** National Comprehensive Cáncer Network

**PCR:** Reacción en cadena de polimerasa

**RC:** Remisión Completa

**SG:** Supervivencia Global

**SLE:** Supervivencia Libre De Enfermedad.

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SP:** Sangre periférica

**TCPH:** Trasplante De Células Precursoras Hematopoyéticas.

## MARCO TEÓRICO

### Introducción

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se define como una neoplasia maligna hematológica heterogénea caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides en la sangre periférica, la médula ósea y otros tejidos, siendo una enfermedad heterogénea en su presentación clínica, características morfológicas, citogenéticas y moleculares, lo cual representa un pronóstico de resultados variables entre individuos. Representa una neoplasia que afecta con más frecuencia a adultos, afectando ligeramente más a hombres que a mujeres en proporción de 5/3.4. La edad promedio es de 67 años al diagnóstico, pero en 83% de los casos son mayores de 45 años. [1-5].

La supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad para los pacientes adultos diagnosticados entre los años 2000 y 2007 fue tan baja como 17% en mayores de 65 años, atribuible en parte a que en estos grupos de edad en general se opta por no otorgar esquemas de quimioterapia intensiva por la toxicidad asociada. En el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda el tratamiento con quimioterapia intensiva LANOL se observó una Sobrevida Global (SG) de 39% y una Sobrevida Libre De Enfermedad (SLE) de 37% a 16 años, sin embargo, en pacientes portadores de FLT3 los resultados fueron variables [6, 7].

En 2018, se inició la determinación molecular FLT3 y considerando que los resultados fueron variables con la quimioterapia intensiva se introdujo la Midostaurina, basado en buena respuesta en estudios internacionales, sin embargo, a la fecha se han observado resultados variables en la respuesta, probablemente debido al perfil citogenético y molecular por lo que proponemos en este estudio evaluar nuestra experiencia con el uso de este fármaco en pacientes con mutación FLT3 para conocer su efectividad en términos de SG y SLE e identificar áreas de oportunidad que promuevan mejora en la atención que se ofrece a los pacientes con esta enfermedad hematológica.

## **Antecedentes**

La evaluación precisa del pronóstico de la LMA es fundamental para el tratamiento. Se puede estratificar en grupos de riesgo de pronóstico favorable, intermedio o adverso basándose únicamente en su perfil citogenético. Los reordenamientos cromosómicos t (8; 21), t (15; 17) o inv (16) confieren un pronóstico favorable, con una SG a 3 años de 66% y 33% en pacientes menores y mayores de 60 años, respectivamente. Por el contrario, los cambios citogenéticos como un cariotipo complejo (es decir, tres o más anomalías cromosómicas en ausencia de cualquiera de las anomalías genéticas recurrentes) monosomía 5 o 7, t (6; 9), inv (3) o los cambios de 11q distintos de t (9; 11) se han asociado con un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento y muerte. Los casos de LMA con riesgo pronóstico intermedio se componen principalmente de pacientes con citogenética normal. Se ha demostrado que la mayoría de los casos de LMA se caracterizan por una heterogeneidad clonal en el momento del diagnóstico, con la presencia tanto de un clon fundador como de al menos un subclon. Varios patrones de evolución clonal dinámica que ocurren en la recaída probablemente contribuyan a la resistencia a la terapia [8, 9].

La secuenciación de última generación puede identificar múltiples mutaciones somáticas recurrentes en > 90% de los pacientes con LMA. Los genes mutados con frecuencia (frecuencia > 5%) son FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, RUNX1, p53, NRAS, CEBPA, WT1 que se agrupan en categorías biológico-funcionales que ayudan a identificar las vías de dominancia clonal [10].

Traduciendo a la práctica clínica, los subconjuntos moleculares importantes se basan en la identificación de una mutación FLT3 (30% de LMA), mutación NPM1 (40-50% de LMA de cariotipo normal), mutaciones de isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 (IDH1 / 2) (20% de LMA) y mutaciones TP53 (2 a 20% de LMA) [10].

La tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) es un receptor de tirosina quinasa (RTK) de tipo III junto con KIT, FMS y PDGFR. FLT3 consta de cinco dominios similares a inmunoglobulinas en la región extracelular, un dominio de yuxtamembrana (JM), un

dominio de tirosina quinasa (TK) separado por un dominio de inserción de quinasa y un dominio C-terminal en la región intracelular [11].

El gen FLT3 probablemente evolucionó por duplicaciones cis y trans de un ancestro común. El gen FLT3 humano codifica una proteína de 6993 aminoácidos y se expresa en células hematopoyéticas inmaduras, placenta, gónadas y cerebro. En la médula ósea normal, la expresión se restringe a las células madre / progenitoras hematopoyéticas y disminuye gradualmente a medida que las células hematopoyéticas se diferencian. El objeto central es que la mutación del gen FLT3 es la alteración genética más frecuente y un factor de mal pronóstico en los pacientes con LMA. El FLT3 mutante induce la activación de múltiples vías de señalización intracelular, principalmente señales STAT5, MAPK y AKT, lo que conduce a la proliferación celular y la antiapoptosis [12, 13].

La incidencia global de mutaciones de FLT3 en la LMA es de alrededor del 30%; la mayoría son mutaciones de inserción en marco de longitud variable dentro del dominio yuxtamembrana [denominadas duplicaciones internas en tándem (ITD), 23%], mientras que el resto (7%) son mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa (TKD). El FLT3 activado induce múltiples vías de señalización intracelular, lo que conduce a la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas [13].

Las mutaciones recientes de FLT3 -ITD se detectan con más frecuencia en las recaídas que las mutaciones de FLT3 -TKD (8% frente al 2%), mientras que las mutaciones de FLT3 -TKD detectadas previamente se pierden en la recaída con más frecuencia que las mutaciones de FLT3 -ITD (7% frente a 0.4%). Este patrón es consistente con las observaciones que sugieren que la LMA que alberga una mutación FLT3 -TKD en el momento del diagnóstico puede ser más quimiosensible que la LMA que alberga una mutación FLT3 -ITD. Curiosamente, los primeros informes no pudieron establecer una asociación entre la edad y la incidencia de mutaciones FLT3 / ITD. Datos más recientes sugieren que la incidencia de mutaciones de FLT3 / ITD disminuye con la edad, con una incidencia del 16-20%

en pacientes mayores de 60 años en comparación con hasta el 35% en pacientes entre 20 y 59 años [14, 15].

Aunque se conoce la asociación entre la presencia de la mutación FLT3 y un mal pronóstico, no se establece con claridad el mecanismo por el cual ésta alteración influye biológicamente en el pronóstico, lo que se sabe hasta el momento es la fuerte asociación con leucocitosis y un mayor porcentaje de células blásticas en la sangre periférica (hiperleucocitosis) y en la médula ósea de los pacientes con LMA, entendiendo que la hiperleucocitosis puede condicionar la aparición del síndrome clínico conocido como leucostasis, que representa una causa de complicaciones inmediatas al diagnóstico y síndrome de lisis tumoral, ambos considerados urgencias hematológicas que comprometen la vida del individuo al diagnóstico [14,15].

Las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN por sus siglas en inglés) recomiendan la inclusión de pruebas genéticas FLT3 en el diagnóstico. Más específicamente recomiendan que la prueba FLT3 se realice en el momento del diagnóstico en todos los pacientes con LMA, en paralelo con las pruebas citogenéticas, para identificar a aquellos que pueden beneficiarse de las opciones de tratamiento dirigido y con ello mejorar el pronóstico. En la década de 1970, se desarrolló un régimen de inducción intensivo de citarabina y una antraciclina (comúnmente llamado "régimen 7 + 3") para el tratamiento de la LMA. [15] La terapia de inducción con citarabina y una antraciclina sigue siendo un estándar de atención en la LMA hasta nuestros días. La combinación estándar es la 7 + 3, que consiste en una infusión continua de 7 días de citarabina a la dosis de 100 o 200 mg / m<sup>2</sup> por día los días 1 a 7 y daunorrubicina a 60 mg / m<sup>2</sup> por día en los días 1 a 3 [16, 17].

Hasta hace muy poco, la quimioterapia estándar para la LMA se mantuvo prácticamente sin cambios durante décadas, y las mejoras en la supervivencia a lo largo del tiempo en los pacientes más jóvenes se atribuían principalmente a una

mejor atención de apoyo y técnicas de trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH) seguras y mejoradas, sin embargo, no es una terapia dirigida, lo que se traduce en toxicidad, y mortalidad no asociada totalmente a la enfermedad. Tres inhibidores de FLT3 (midostaurina, quizartinib y gilteritinib) han demostrado una mejoría en la supervivencia general (SG) en estudios aleatorizados de fase III en comparación con las terapias convencionales. Durante los últimos 15 años, varios inhibidores de FLT3 han entrado en ensayos clínicos. Estos agentes actúan mediante la inhibición competitiva de los sitios de unión de ATP en el receptor FLT3; Sin embargo, varían sustancialmente en sus propiedades farmacodinámicas, incluida su potencia para inhibir FLT3, su actividad sobre las mutaciones FLT3 -ITD frente a TKD, y su actividad sobre dianas que no son FLT3 [18-20].

Los inhibidores de primera generación que se han probado como agentes únicos en la enfermedad avanzada incluyen midostaurina, lestaurtinib y sorafenib. El sorafenib fue el primero de estos medicamentos aprobados, pero no como un inhibidor de FLT3, sino como un factor de crecimiento endotelial vascular. La midostaurina (su nombre en estudios preclínicos PKC412) es un alcaloide derivado de la bacteria *Streptomyces staurosporeus*, y se caracterizó inicialmente como un inhibidor de la proteína quinasa C. Los análisis in vitro posteriores identificaron actividades inhibitoras hacia c-kit, receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) alfa y beta, ciclina- quinasa dependiente 1 (cdk1), el principal receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) KDR, src, Fgr, y tirosina quinasa del bazo (Syk) [21].

Varios estudios in vitro y en animales demostraron la eficacia de la midostaurina para detener la proliferación celular. Una dosis de tratamiento de 150 mg / día se consideró adecuada en un estudio fase I, aunque los estudios posteriores utilizaron diferentes regímenes a dosis variables. La evidencia en pro de que la inhibición de FLT3 podría tener una utilidad terapéutica importante en la LMA surgió hace aproximadamente 2 décadas. Los datos obtenidos en la fase preclínica del fármaco

trazaron el camino para el inicio de estudios en humanos, dado su perfil de seguridad y efectos en las células con la mutación en FLT3. En un estudio fase II, que incluyó a 20 pacientes con LMA con mutación FLT3 recidivante / refractaria o síndrome mielodisplásico de alto grado y considerados no candidatos a quimioterapia se administró midostaurina a una dosis de 75 mg 3 veces diariamente por vía oral, fue en general bien tolerado, aunque 2 pacientes desarrollaron episodios pulmonares mortales de etiología poco clara. El recuento de blastos periféricos disminuyó en un 50% en 14 pacientes (70%). Siete pacientes (35%) experimentaron una reducción superior a 2 log en el recuento de blastos periféricos durante al menos 4 semanas (duración media de la respuesta, 13 semanas; rango, 9-47 semanas); midostaurina redujo los recuentos de blastos en la médula ósea en un 50% en 6 pacientes (2 de ellos a <5%) [22-24].

Los datos hasta este punto objetivaron el beneficio de la midostaurina asociado a régimen de quimioterapia en pacientes con LMA y mutación de FLT3, así como un perfil de toxicidad aceptable, siendo la base y respaldo del estudio fase III RATIFY citado adelante.

El ensayo aleatorizado "RATIFY" de Stone y cols., que incluyó a pacientes con LMA recién diagnosticada de 18 a 60 años de edad de 13 grupos cooperativos un total de 3277 pacientes y 717 fueron aleatorizados para recibir midostaurina o placebo con inducción 3 + 7 y terapia de consolidación de citarabina en dosis altas (hasta 4 consolidaciones), seguido de 12 meses de mantenimiento con midostaurina o placebo, la midostaurina se administró a una dosis de 50 mg dos veces al día los días 8 a 21 en la inducción y en cada ciclo de consolidación. Durante el mantenimiento, se administró midostaurina 50 mg dos veces al día de forma continua desde el día 1 del ciclo 1 en adelante, sin interrupción, demostró una mejora significativa en la supervivencia general a 4 años en pacientes que recibieron midostaurina en comparación con placebo con terapia de inducción (51,4% frente a 44,3%, índice de riesgo (HR), 0,78, p = 0,009). El estudio RATIFY condujo a la aprobación en 2017 de midostaurina por la FDA y la EMA como el primer inhibidor

de FLT3, basado en las ventajas sobre la supervivencia libre de evento (SLE) y la SG en pacientes con LMA. [25,26]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La Midostaurina ha demostrado efectividad en lo que respecta a SLE y SG en pacientes con LMA, no obstante, en la experiencia del servicio de hematología del CMN “20 de Noviembre” hemos observado variabilidad en su eficacia, probablemente debido al perfil citogenético y molecular por lo que consideramos relevante evaluar nuestra experiencia con el uso de este fármaco en pacientes con mutación FLT3 en la población atendida en la institución. Con base en esto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA con mutación FLT3 tratados con Midostaurina en el servicio de hematología Centro Médico Nacional “20 de noviembre”?**

## **JUSTIFICACIÓN.**

En el servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre” en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda el tratamiento con quimioterapia intensiva LANOL se observó una Sobrevida Global (SG) de 39% y una Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de 37% a 16 años, sin embargo, en pacientes portadores de FLT3 los resultados fueron variables. [6, 7]

En 2018 se inició la determinación molecular FLT3 y considerando que los resultados fueron variables con la quimioterapia intensiva se introdujo la Midostaurina, basado en buena respuesta en estudios internacionales, sin embargo,

a la fecha se han observado resultados variables en la respuesta, probablemente debido al perfil citogenético y molecular por lo que se propuso en este estudio evaluar nuestra experiencia con el uso de este fármaco en pacientes con mutación FLT3 para conocer su efectividad en términos de SG y SLE e identificar áreas de oportunidad que promuevan mejora en la atención que se ofrece a los pacientes con esta enfermedad hematológica.

## **HIPÓTESIS**

El estudio que se realizó fue únicamente descriptivo por lo que no ameritó estrictamente planteamiento de hipótesis, sin embargo, considerando que existe información en la literatura médica con la cual comparar los hallazgos del estudio que se propone, se plantea la siguiente hipótesis:

***H1: LA SG Y SLE DE LOS PACIENTES CON LMA CON MUTACIÓN FLT3 TRATADOS CON MIDOSTAURINA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ES SIMILAR A LA INFORMADA EN LA LITERATURA MÉDICA.***

## **OBJETIVOS:**

### **General:**

Evaluar la SG y SLE de los pacientes con LMA con mutación FLT3 tratados con midostaurina del servicio de hematología de Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

### **Específicos:**

En pacientes con LMA y mutación en FLT3, conocer:

- La edad al diagnóstico.
- Estado funcional de ECOG al diagnóstico.
- Los valores de la biometría hemática al diagnóstico.
- La cantidad de blastos en sangre periférica al momento del diagnóstico.

- La cantidad de blastos en médula ósea al momento del diagnóstico.
- La proporción de pacientes con cariotipo de alto riesgo al diagnóstico.
- La proporción de subtipos morfológicos de acuerdo a la clasificación de la FAB.
- El porcentaje de pacientes que obtienen remisión completa de la enfermedad posterior a la inducción.
- La proporción de pacientes con duplicación en tándem y mutación de dominio ITD.
- Describir los efectos adversos asociados a midostaurina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y tipo de estudio**

Estudio de cohorte histórica, descriptivo, analítico, unicéntrico.

### **Población**

Pacientes con LMA con mutación FLT3 del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE que recibieron tratamiento con midostaurina del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

### **Universo de trabajo**

Todos los pacientes con diagnóstico de LMA del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE del 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

### **Ámbito geográfico**

Pacientes que fueron atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

### Tiempo de ejecución:

Dos meses a partir de la aprobación del protocolo por el Comité de Investigación, Comité de Ética en Investigación y Comité de Bioseguridad.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LMA con Mutación en FLT3
- Pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de midostaurina.
- Edad mayor a 18 años.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes con otra neoplasia concomitante.

### Criterios de eliminación

1. Pacientes de los cuales no se tenga documentado

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD
Edad	Número de años que ha vivido el paciente hasta el tiempo en que se evalúa	Obtenido de historia clínica y hojas de seguimiento	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Obtenido de historia clínica y hojas de seguimiento	Cualitativa, dicotómica	Hombre/Mujer
ECOG	Escala de funcionalidad que determina la capacidad del paciente para tolerar terapias de enfermedades graves, específicamente para quimioterapia	Puntuación va de 0 a 5	Independiente Cualitativa Ordinal	0= ECOG 0 1= ECOG 1 2= ECOG 2 3= ECOG 3 4= ECOG 4 5= ECOG 5
Leucocitos	Células blancas de la sangre. Estos incluyen leucocitos granulares (basófilos, eosinófilos y neutrófilos) así como leucocitos no granulares (linfocitos y monocitos). El	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento	Cuantitativa Continua	Unidades/mL

	valor normal es de 3500-10000 m/mm3.			
Neutrófilos	Leucocito de tipo granulocítico el cual se cuantifica en citometría hemática en millones/mm3. El valor normal es de 3000-5500 m/mm3.	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento	Cuantitativa Continua	Unidades/mL
Linfocitos	Leucocito de tipo no granular el cual se cuantifica en citometría hemática en millones/mm3. El valor normal es de 1200 a 3000 m/mm3.	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento	Cuantitativa Continua	Unidades/mL
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos de los megacariocíticos que circulan en sangre periférica. Sus valores normales son 150,000-400,000/mm3	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento	Cuantitativa Continua	Unidades/mL
Leucemia mieloblástica aguda	Es una neoplasia de células de la línea mieloide, caracterizado por la rápida proliferación de células anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren en la producción de células maduras.	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento, que se registra al diagnóstico mediante Aspirado de Médula Ósea (AMO).	Cualitativa Nominal	M0 M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7
Mutación en FLT3	Alteración en el gen FMS-like tyrosine kinase 3, que codifica una quinasa de tirosina, que puede ser FLT3-ITD o FLT3-TKD.	Obtenido mediante PCR al diagnóstico de la enfermedad,	Cualitativa Nominal	Mutación positiva para FLT3-ITD /FLT3-TKD.
Blastos. en sangre periférica.	Células tumorales de la leucemia que no siguen el proceso de maduración normal.	Obtenido al diagnóstico mediante frotis de sangre periférica	Cuantitativa Discreta	Numero de blastos
Blastos en AMO	Células tumorales de la leucemia que no siguen el proceso de maduración normal localizadas en médula ósea	Obtenido al diagnóstico mediante AMO.	Cuantitativa Discreta	Numero de blastos
Cariotipo	Es el patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código, establecido por convenio, que describe las características de sus cromosomas.	Obtenido al diagnóstico de muestra de médula ósea.	Cualitativa Nominal	Normal Anormal
Supervivencia libre de enfermedad	Un tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación o tratamiento en el que la enfermedad que está siendo tratada no empeora.	Se considerará tiempo desde la remisión a la recaída.	Cuantitativa Discreta	Numérica. En meses
Supervivencia Global	Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento.	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento, porcentaje de individuos que permanecen vivos en cierto periodo de tiempo.	Cuantitativa Discreta	En meses

Remisión completa	Se define como ausencia de evidencia de leucemia después del tratamiento	Un AMO con una buena celularidad (1-2) y no más de 5% de blastos.	Cualitativa Nominal	SI y NO
Recaída	Evidencia de enfermedad en pacientes que habían logrado remisión	Nominal: No y si	Cualitativa Nominal	Presente: SI o No.
Toxicidad	Daño a los diferentes órganos o sistemas afectados en relación a un fármaco o esquema de tratamiento.	Obtenido de expediente clínico y hojas de seguimiento	Cualitativa Ordinal	Nausea Dolor abdominal Diarrea Emesis Infiltrado pulmonar Citopenia

## METODOLOGÍA

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales. Del registro de pacientes del servicio de hematología se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes con LMA tratados con Midostaurina, registrando en las hojas de recolección de datos las variables enlistadas en la “Tabla de variables”.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADÍSTICO

### Muestreo probabilístico

No aplica.

### Muestreo no Probabilístico

El muestreo se realizó por conveniencia, tomando todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el tiempo de estudio.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Considerando que en el servicio de hematología del CMN “20 de Noviembre” se estima una prevalencia de 4% de mutación FLT3 en pacientes con LMA, utilizando la fórmula para una proporción, para una confiabilidad del 95% se requiere una población de estudio de 15 pacientes.

$$n = \frac{z^2 p q}{e^2}$$

En donde:

Z<sup>2</sup>:1.96

p: 0.04

q: 1-P

e<sup>2</sup>: 0.10.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión v29.0 para sistema operativo Windows. En el análisis descriptivo, se utilizó tablas de frecuencia y porcentajes, gráficas, medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar SG y SLP se utilizó curvas de Kaplan-Meier.

Finalmente se describió los resultados obtenidos, donde se indicó cuantos pacientes fallecieron durante el seguimiento del estudio y cuáles fueron las características basales de la población. Posteriormente se procedió a la redacción de la discusión y resultados y finalmente se emitió las conclusiones y recomendaciones.

### **ASPECTOS ETICOS.**

El estudio se ajustó a las pautas éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de la OMS y de la Declaración de Helsinki, así como a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y por la Institución en materia de investigación clínica.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del

REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la investigación propuesta no representa riesgo para los pacientes puesto que únicamente se utilizó información documental.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justificó 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, salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio utilizando únicamente el registro del expediente clínico para referirnos a su persona, pusimos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo y nos condujimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud.

Considerando que se trató de un estudio retrolectivo no requirió solicitar consentimiento informado. El protocolo de investigación se sometió a evaluación por los comités de investigación, ética y bioseguridad del CMN “20 de Noviembre” e inició la recolección de datos en el momento de obtenida la aprobación por dichos comités y autorización por las autoridades correspondientes del ISSSTE.

## **Recursos**

### **Recursos humanos**

Dr. Eleazar Hernández Ruíz. Médico especialista adscrito al servicio de hematología del CMN “20 de Noviembre”.

Actividad: Asesoría metodológica y análisis de información

Dra. Ma. de los Ángeles Rosales López. Médico residente de segundo año de Hematología Adultos

Actividad: involucrada en todos los procesos del estudio.

### **Recursos materiales**

Computadora personal, impresora, programa SPSS versión 25, impresora, tinta para impresora, hojas blancas.

### **Recursos económicos**

Este trabajo no requirió inversión extra a la que normalmente se invierte en la evaluación o tratamiento de este tipo de pacientes. Los consumibles fueron aportados por el investigador, no se ocuparon recursos institucionales.

### **Financiamiento**

El trabajo no recibió financiamiento intra ni extrainstitucional, ni por parte de ninguna institución, asociación o industria farmacéutica. La unidad cuenta con las instalaciones propias para la atención de los pacientes.

### **Factibilidad**

El estudio cumple con criterios técnicos para su realización, ya que los datos se obtuvieron directamente del expediente clínico, por lo que se completó el tamaño de muestra sin problema.

En cuanto al aspecto financiero, no supone mayor problema, ya que no ocasionó gasto alguno a los derechohabientes ni al Hospital más allá de los generados por la atención habitual de los pacientes.

En el aspecto político y social, fue un factible, ya que no aborda evaluación de programas, cuestiones políticas del Instituto, y socialmente aportará información que contribuirá al diseño de estrategias de tratamiento de los pacientes.

## **Trascendencia**

Mediante el conocimiento del beneficio en la sobrevida de los pacientes con LMA y uso de midostaurina se podrá valorar a futuro el costo-beneficio del uso del fármaco, y con ello facilitar el acceso al mismo y la oportunidad en lo que respecta a tiempos en la administración del fármaco para los casos posteriores con la mutación en FLT3.

## **RESULTADOS**

Se incluyó un total de 15 pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloblástica aguda y mutación en FLT3 en los cuales se documentó el tratamiento con midostaurina de 2018 a 2022 en el servicio de Hematología Adultos de esta unidad, que corresponde a la muestra calculada al elaborar el protocolo presentado al comité de investigación. La media de edad fue de  $47 \pm 14$  años. En la distribución de acuerdo a sexo 10 (66.7%) correspondieron a femenino y 5 (33.3%) masculino.

En cuanto a la valoración de la funcionalidad, 14 (93.4%) se catalogaron al momento del diagnóstico con un ECOG 0-2 y 1 (6.6%) con un ECOG 3-4.

Las alteraciones al diagnóstico dentro de la biometría hemática se incluyen en la tabla 1, de ellas resalta una mediana de leucocitos de 51 mil (Min-Máx 0.6-158.0), hemoglobina 8.2 g/dl (Min- Máx 3.6-13.4) y una mediana de plaquetas de 28 mil (9.0-87.0).

Dentro de las manifestaciones clínicas al ingreso 1 paciente (6.6%) presentó datos clínicos compatibles con leucostasis pulmonar.

Lo que respecta la enfermedad al diagnóstico, dentro de la caracterización morfológica (FAB), 2(13%) correspondió a M1, 3 (20%) M2, 7 (47%) M3, 2(13.4%) M4, 1 (6.6%) M5. Se encontró una mediana de blastos en sangre periférica de 78 (9.0-87.0), y en médula ósea una mediana de 87, (30.0-99.0).

Del total de pacientes, solo 7 contaban con cariotipo disponible al diagnóstico, reportándose anormal en 3 (20%) de los casos, y el panel de translocaciones cromosomales fue realizado en 12 pacientes, reportándose en 8 (53.3%) como

anormal, 7 correspondió a translocación 15:17 y 1 a translocación 8:21. En 2 (13.3%) pacientes se documentó durante el primer internamiento infiltración a sistema nervioso central mediante resonancia magnética.

La subclasificación de la mutación en FLT3 correspondió 6 (40%) en el dominio TKD y 9 (60%) en el dominio ITD.

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 1.

<b>Tabla 1. Características de los pacientes</b>	
<b>Variable</b>	<b>n=15</b>
<b>Edad, años, media, DE</b>	<b>47 ± 14</b>
<b>Sexo, No. (%)</b>	
<b>Femenino</b>	<b>10 (66.7%)</b>
<b>Masculino</b>	<b>5 (33.3%)</b>
<b>ECOG No. (%)</b>	
<b>0-2</b>	<b>14 (93.4%)</b>
<b>3-4</b>	<b>1 (6.6 %)</b>
<b>Comorbilidades No. (%)</b>	
<b>Si (DM2, HAS, arritmia, Osteopenia, hipotiroidismo)</b>	<b>4 (27 %)</b>
<b>No</b>	<b>11 (73 %)</b>
<b>Leucostasis No. (%)</b>	
<b>Si</b>	<b>1 (6.6 %)</b>
<b>No</b>	<b>14 (93.4 %)</b>
<b>Morfología FAB (%)</b>	
<b>M0</b>	<b>0 (0 %)</b>
<b>M1</b>	<b>2 (13 %)</b>
<b>M2</b>	<b>3 (20%)</b>
<b>M3</b>	<b>7 (47 %)</b>
<b>M4</b>	<b>2 (13.4%)</b>
<b>M5</b>	<b>1 (6.6%)</b>
<b>M6</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>M7</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Tipo de mutación FLT3. (%)</b>	
<b>TKD</b>	<b>6 (40%)</b>
<b>ITD</b>	<b>9 (60 %)</b>
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup>, mediana, RI</b>	<b>51 (0.6-158.0)</b>
<b>Neutrófilos/mm<sup>3</sup>, media ± DE</b>	<b>1.9 (0.1-55.0)</b>
<b>Linfocitos/ mm<sup>3</sup> mediana, RI</b>	<b>7.7 (0.1-30.0)</b>
<b>Monocitos, mm<sup>3</sup> mediana, RI</b>	<b>22.1 (0.3-69.0)</b>
<b>Hemoglobina, g/dl, mediana, RI</b>	<b>8.2 (3.6-13.40)</b>

Hematocrito,% mediana , RI	22.6 (10.0-41.0)
Plaquetas/ mm <sup>3</sup> mediana, RI	28 (9.0-87.0)
Blastos SP mediana, Rango	78, (0-98.0)
Blastos MO mediana, Rango	87, (30.0-99.0)
Cariotipo, No. (%)	
Normal	4 (27 %)
Anormal	3(20 %)
Panel de translocaciones No. (%)	
Normal	4 (26.6%)
Anormal	8 (53.3%)
Infiltración a SNC al diagnóstico No. (%)	
Si	2 (13.3%)
No	13 (86.7%)
Esquema de tratamiento No. (%)	
LANOL (7+3)	8 (53 %)
LAP	7 (47 %)
Remisión post-inducción No. (%)	
Si	12 (80%)
No	3 (20%)
Ciclos de Midostaurina recibidos, No. (%)	
1	2 (13.3%)
2 o mas	13 (86.7%)
Detección de la mutación en FLT3 postratamiento, No. (%)	
Detectable	10 (66.6 %)
No detectable	3 (20)
<i>DE=desviación estándar.</i> <b>Mm<sup>3</sup></b> = Milímetro cúbico. <b>RI=</b> Rango intercuartil <b>SP=</b> Sangre periférica <b>MO=</b> Médula ósea <b>DM2=</b> Diabetes tipo 2 <b>HAS=</b> Hipertensión arterial sistémica	

## Características del tratamiento

En la parte del tratamiento, el 53% de los pacientes recibieron esquema LANOL (7+3) como primera línea de tratamiento y 7 (47%) recibieron esquema de

LAP acorde al riesgo inicial y correspondiendo este último sólo a Leucemia promielocítica aguda.

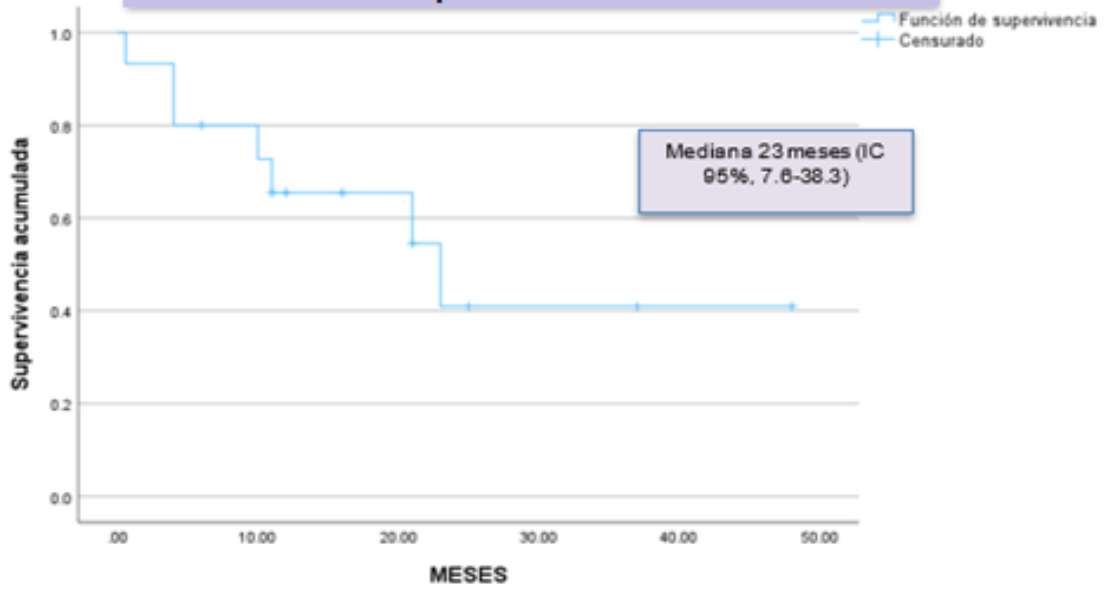
Un total de 13 pacientes (86.7%) recibieron 2 o más ciclos (sólo 1 de los 13 recibió 3 ciclos por persistencia en la positividad de la mutación al realizar el control) y 2 pacientes (13.3%) recibieron sólo 1 ciclo. Se realizó una nueva detección postratamiento en 13 de 15 pacientes, reportándose en 3 (20%) como detectable y en 10 (66.6%) no detectable. No había un tiempo precisado para la medición de la respuesta.

### **Análisis de supervivencia**

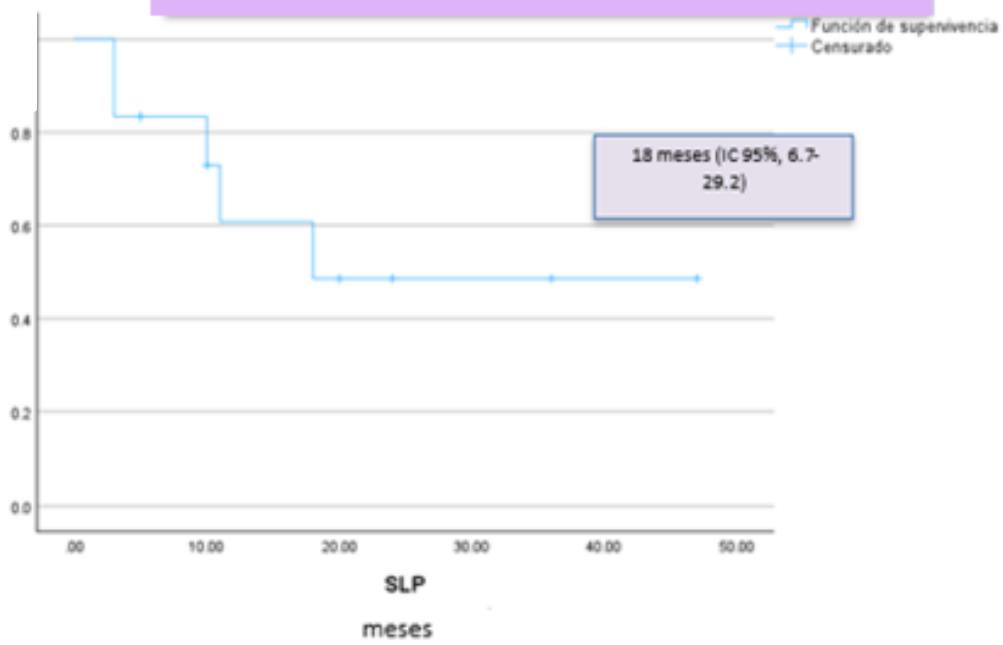
La mediana de SG (gráfica 1) encontrada fue de 23 meses (IC 95%, 7.6-38.3) y la mediana de SLP (gráfica 2) fue de 18 meses (IC 95%, 6.7-29.2). Durante el seguimiento, se reportaron 3 (20%) eventos de recaída de la enfermedad posterior a lograr remisión, en 2 casos (13.3%) se otorgó esquema de salvamento de acuerdo al manual 8 del Servicio de Hematología (FLAG-MITO), y en un caso (6.3%) esquema de quimioterapia no intensiva LAMMP-B, en ningún caso se logró la remisión con segunda línea de tratamiento.

Se reportó un total de 7 defunciones (46%) durante el seguimiento, en 4 casos (57%) se documentó como causa choque séptico, 1 (14%) caso EVC hemorrágico y en 2 casos (29%) se desconoce.

**GRÀFICA 1. Supervivencia Global**



**GRÁFICA 2." Supervivencia Libre de progresión"**



## Toxicidad

Del total analizado, se documentó 7 (46.6%) eventos de toxicidad, 5 pacientes (33.3%) presentaron algún evento adverso a nivel gastrointestinal, entre los que se describe náusea, diarrea, emesis y dolor abdominal atribuido directamente al uso de midostaurina por temporalidad, en ninguno de estos casos se suspendió el tratamiento, ameritando ajuste de manejo sintomático. Sólo 1 paciente presentó como efecto adverso hipoxemia y presencia radiológica de infiltrado atribuido al fármaco por lo que recibió solamente un ciclo de tratamiento y se decidió no otorgar el segundo. El 100% de los pacientes presentaron pancitopenia, pero sólo se atribuyó como toxicidad directa a midostaurina en un caso mencionado. No se encontró registro de defunción atribuida al medicamento.

<b>Nausea</b>	5 (33.3%)
<b>Dolor abdominal</b>	1 (6.6%)
<b>Diarrea</b>	1 (6.6%)
<b>Emesis</b>	1 (6.6%)
<b>Infiltrado pulmonar</b>	1 (6.6%)
<b>Citopenia atribuida (pancitopenia)</b>	1 (6.6%)
<b>Pacientes que presentaron alguna toxicidad</b>	7 (46.6%)
<b>Pacientes que suspendieron tratamiento por toxicidad</b>	1 (6.6%)

## DISCUSIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es considerada una neoplasia maligna hematológica heterogénea caracterizada en su ontogenia por expansión clonal de blastos mieloides, así mismo heterogénea en su presentación clínica, en características morfológicas, citogenéticas y moleculares

En cuanto al objetivo primario, la mediana de SG reportada en el estudio de Schlenk y cols.; fue de 26 meses (IC 95 %, 18.8–36 meses), mientras que en el presente estudio fue de 23 meses (IC 95%, 7.6-38.3). Es posible que nuestra

supervivencia sea discretamente menor ya que no se ofreció tratamiento de mantenimiento con midostaurina (24).

La SLE es de igual modo similar en el estudio de Döhner y cols.; reportando una mediana de 13.6 (IC 95%10.4-17.9), versus la reportada por nuestro estudio de 18 meses (IC 95%, 6.7-29.2). Muy probablemente se reporta mayor dado que en el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMA M3, que es un subgrupo con un pronóstico favorable en relación tipos de LMA (27).

En relación con las características clínicas de la enfermedad y de laboratorio, se encontraron características similares al estudio retrospectivo de Terreros y cols. en que se describe una media de edad de 57 años, en nuestro grupo se describió una media de 47 años, 6 de los 7 casos descritos en dicho estudio con mutación en FLT3 debutaron con hiperleucocitosis, en este estudio se reportó una mediana de 51 mil leucocitos/mm<sup>3</sup> (Min- Máx 0.6-158.0) que traduce que al menos la mitad de los pacientes estudiados se encontraban al diagnóstico con una cifra de leucocitos mayor, de entre éstos 1 caso de leucostasis pulmonar. Se describió con mayor frecuencia en el caso de la mutación en FLT3 del subtipo en dominio ITD al igual que en el presente estudio, en que se encontró una proporción de 60% del total de los casos (23).

Mostramos que en la mayor parte de los casos los pacientes debutan con alta carga tumoral (leucocitosis), entendiendo el riesgo a la vida mediato, y la mayor probabilidad de complicaciones y peor pronóstico.

El *German-Austrian AML Study Group* investigó la eficacia de midostaurina más quimioterapia intensiva, seguida de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, 76.4% lograron una respuesta completa en la primera o segunda inducción, en el presente estudio encontramos un porcentaje de respuesta después de la primera inducción del 80% siendo similar y mostrando una buena tasa de respuesta. (24)

En cuanto a la toxicidad, se reportó eventos adversos descritos por el estudio de Terreros y cols., en 57% de los casos, todos ellos grado 1-2, siendo más

frecuente náusea y fatiga. En el presente estudio, se reportó un evento adverso en 46.6% del grupo estudiado, siendo el efecto más frecuente náusea que no condicionó en ningún caso el suspender el tratamiento. Sin embargo, dado que el 100% recibió quimioterapia intensiva aunando al uso de midostaurina, no podemos definir si este efecto corresponde puramente al fármaco, o también a la quimioterapia, ya que tanto los esquemas de LANOL (7+3) y LAP se consideran de muy elevado riesgo emetogénico.

La fortaleza de nuestro estudio consiste en representar hasta el momento una muestra representativa del panorama de la enfermedad, y particularmente de la respuesta a tratamiento traducido en la negativización de la mutación en la mayoría de los casos revisados, que si bien no fue uno de nuestros objetivos principales, consideramos un resultado relevante para nuestro medio, en nuestro país por ser un fármaco de alto costo es poco factible priorizarlo como parte de la línea de tratamiento para pacientes con LMA y mutación en FLT3 y difícil de mantenerlo como terapia de mantenimiento como se observó en el estudio RATIFY (25).

Una limitación de nuestro estudio es el no haber tomado en cuenta para el análisis, otros factores que pudieran modificar la historia de la enfermedad en la población del estudio, como otras alteraciones citogenéticas y moleculares, esta deficiencia se debió a que no en todos los casos es posible realizar de forma rutinaria dicha detección y por tanto será necesario realizar estudios futuros que permitan considerar estos factores.

Sabemos que un estudio prospectivo, controlado, en que se dirija la atención a buscar los efectos adversos y las respuestas al tratamiento pudiera ofrecer una evidencia de mayor peso.

Detectamos que poco menos del 50% de los pacientes presentados corresponde a leucemia promielocítica aguda, que, aunque presenta importantes complicaciones al debut, tiene mejor pronóstico que el resto, esto pudiera modificar nuestro resultado hacía sobreestimar en efecto favorable del uso de midostaurina en una enfermedad ya de por sí con buen pronóstico. Sin embargo, encontramos

que en los casos revisados en el caso de la LMA M3, la enfermedad tiende a debutar con características de alto riesgo (hiperleucitosis, trombocitopenia, infiltración a Sistema Nervioso Central), por lo que no debatimos el uso de midostaurina en esta subpoblación a partir de nuestros resultados.

Es necesario realizar estudios en diferentes centros y diferentes poblaciones con la finalidad de determinar si el comportamiento clínico es el mismo que en los pacientes de nuestro centro de tratamiento y revisar si los resultados son reproducibles. Es probable que así sea ya que las complicaciones que presentó nuestra población son las descritas a nivel mundial.

## **CONCLUSIÓN**

Las características de la enfermedad al diagnóstico son equiparables a lo descrito en los estudios que condujeron a la aprobación del uso de midostaurina, en este caso la SG encontrada fue de 23 meses y la mediana de SLP fue de 18 meses. La tasa de respuesta general a esquema de inducción fue del 80%.

En relación a las características de la enfermedad al diagnóstico, dentro de la subclasificación de la mutación en FLT3 correspondió 6 (40%) en el dominio TKD y 9 (60%) en el dominio ITD.

En general se encontró que los pacientes con mutación en FLT debutan con una alta carga tumoral traducida como leucocitosis, en este caso con una mediana de cifra leucocitaria de 51 mil/mm<sup>3</sup>.

Del total analizado, se documentó 7 eventos de toxicidad, 5 pacientes (33.3%) presentaron algún evento adverso a nivel gastrointestinal y solo en 1 caso fue necesario suspender el tratamiento por toxicidad atribuida al fármaco.

Aunque se describió una proporción importante de eventos adversos a nivel gastrointestinal, éstos son manejables y en poca proporción representan un condicionante para suspensión del fármaco. Su uso hasta el momento nos parece seguro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 6 de enero de 2021;19(1):16-27. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0002>.
2. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex. 2018; 19 (1): 24-40.
3. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer Journal [Internet]. Julio de 2016 ;6(7):e441-e441. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
4. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD, Barrera-Chairez E, López-Arrollo JL, Ramos-Peñafiel CO, León-Peña A, González-López EE, Rivas-García PE, Tellez-Hinojosa CA, Gómez-De León A, Jaime-Pérez JC. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia [Internet]. Enero de 2017 ;17(1):46-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.09.003>
5. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, Siegel RL, Anderson RN, Kohler BA, Benard VB, Negoita S, Wiggins C, Cance WG, Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. Cancer [Internet]. 27 de octubre de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.34479>.
6. Gallogly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. Therapeutic Advances in Hematology [Internet]. 19 de agosto de 2017;8(9):245-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2040620717721459>
7. Alvarado Ibarra M. Frontline Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Adults Long-Term Results in a Mexican Medical Center. Cancer therapy & Oncology International Journal [Internet]. 15 de mayo de 2018; 10(5). Disponible en: <https://doi.org/10.19080/ctoj.2018.10.555800>.

8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 19 de mayo de 2016 ;127(20):2391-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
9. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 de septiembre de 2015;373(12):1136-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra1406184>
10. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer Journal* [Internet]. Febrero de 2021;11(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00425-3>.
11. Mosquera Orgueira A, Bao Pérez L, Mosquera Torre A, Peleteiro Raíndo A, Cid López M, Díaz Arias JÁ, Ferreiro Ferro R, Antelo Rodríguez B, González Pérez MS, Albors Ferreiro M, Alonso Vence N, Pérez Encinas MM, Bello López JL, Martinelli G, Cerchione C. FLT3 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia: current status and future perspectives. *Minerva Medica* [Internet]. Noviembre de 2020;111(5). Disponible en: <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.20.06989-x>.
12. Kiyoi H, Kawashima N, Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Science* [Internet]. 30 de diciembre de 2019 ;111(2):312-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cas.14274>
13. McCormick SR, McCormick MJ, Grutkoski PS, Ducker GS, Banerji N, Higgins RR, Mendiola JR, Reinartz JJ. FLT3 Mutations at Diagnosis and Relapse in Acute Myeloid Leukemia: Cytogenetic and Pathologic Correlations, Including Cuplike Blast Morphology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. 1 de agosto de 2010;134(8):1143-51. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/2009-0292-oa.1>
14. König H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* [Internet]. 18 de septiembre de 2014;19(1):37-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.960843>.

15. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* [Internet]. 16 de enero de 2019;33(2):299-312. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>
16. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 7 de enero de 2016;127(1):53-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-604520>.
17. Watts J, Nimer S. Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leukemia. *F1000Research* [Internet]. 6 de agosto de 2018;7:1196. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.14116.1>
18. Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, DiNardo CD, Daver N. Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: New Drugs and New Challenges. *Cancer Discovery* [Internet]. 3 de febrero de 2020;10(4):506-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1011>
19. Stone RM. What FLT3 inhibitor holds the greatest promise? *Best Practice & Research Clinical Haematology* [Internet]. Diciembre de 2018;31(4):401-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.09.008>
20. Propper DJ, McDonald AC, Man A, Thavasu P, Balkwill F, Braybrooke JP, Caponigro F, Graf P, Dutreix C, Blackie R, Kaye SB, Ganesan TS, Talbot DC, Harris AL, Twelves C. Phase I and Pharmacokinetic Study of PKC412, an Inhibitor of Protein Kinase C. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1 de marzo de 2001;19(5):1485-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.5.1485>
21. Weisberg E, Boulton C, Kelly LM, Manley P, Fabbro D, Meyer T, Gilliland DG, Griffin JD. Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Cancer Cell* [Internet]. Junio de 2002;1(5):433-43. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(02\)00069-7](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(02)00069-7).
22. Möllgård L, Deneberg S, Nahi H, Bengtzen S, Jonsson-Videsäter K, Fioretos T, Andersson A, Paul C, Lehmann S. The FLT3 inhibitor PKC412 in combination with cytostatic drugs in vitro in acute myeloid leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [Internet]. 25 de octubre de 2007;62(3):439-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0623-4>

23. Terreros-Muñoz E, Solís-Poblano JC, Reyes-Pérez EN, López-Marthen JL y col. Treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) with midostaurin in Mexico: the challenges in a developing country. *Hematol Méx.* 2019 April-June;20(2):117-123.  
<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.2980>
24. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood* [Internet]. 21 de febrero de 2019 ;133(8):840-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453>
25. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with aFLT3Mutation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de agosto de 2017 ;377(5):454-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614359>
26. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* [Internet]. 17 de octubre de 2020 ;95(11):1368-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25975>
27. Döhner, H., Weber, D., Krzykalla, J., Fiedler, W., Wulf, G., Salih, H., Lübbert, M., Kühn, M. W. M., Schroeder, T., Salwender, H., Götze, K., Westermann, J., Fransecky, L., Mayer, K., Hertenstein, B., Ringhoffer, M., Tischler, H. J., Machherndl-Spandl, S., Schrade, A., Paschka, P., ... Ganser, A. (2022). Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood advances*, 6(18), 5345–5355.  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223>

## ANEXOS

### Anexo 1.- Esquemas de inducción de LANOL y LAP.

#### LANOL

##### INDUCCION (1.0) día 0

- Tinidazol 2 gr cada 24 hrs 5 días
- Citarabina: 100 mg/m<sup>2</sup>sc diluidos a 20 mg/mL de solución fisiológica, para infusión I.V. de 24 horas por 7 días (día 1-7).
- Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup>sc. diluidos a 1 mg / mL de solución fisiológica para pasar por vía I.V. en bolo (15 minutos) por 3 días (días 1-3). *Puede usarse Daunorubicina, 60 mg/m<sup>2</sup>sc, días 1 a 3.*
- *Ante la ausencia de las anteriores usar mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup>SC/día*
- FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 postquimioterapia, hasta que los neutrófilos alcancen 1,500/ $\mu$ L.
- **MIDOSTAURINA si FLT3 positivo 50 mg cada 12 hrs días 8-21(si se cuenta con el recurso, previo consenso del Servicio)**

Evaluar respuesta en los días +21 y +28.

Cuando haya buena celularidad (1-2), en cualquiera de los estudios y no más de 5% de blastos, pasar a postremisión.

#### LAP

##### INDUCCION (1.0)

- **ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>SC/día, VO, dividido en dos tomas, con alimentos, hasta remisión completa, desde el día 1 al día 90.
- **Daunorubicina**, 60 mg/ m<sup>2</sup>SC/día (ó idarubicina 12/mg/m<sup>2</sup>SC/día), IV en infusión de 60 minutos, (días 2, 4, 6, 8)

##### Inducción, SI HAY RIESGO INTERMEDIO O ALTO:

- **ATRA**, igual.
- **Daunorubicina**, 50 mg/m<sup>2</sup>SC, días 1 a 4 infusión de 1 hora. En ausencia de ésta usar idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup>sc/día
- **Citarabina**, 200 mg/m<sup>2</sup>SC, días 1 a 4.

Si hay evidencia de Síndrome de ATRA (incremento cifra de leucocitos > 5 000/ mL, aumento de peso, fiebre inexplicable, disnea) administrar **Dexametasona**, 10mg IV, c/12 horas por 3 días, tomar RX de control.

Si hay **FLT3 positivo** agregar midostaurina de acuerdo a LANOL y se debe buscar trasplante alogénico

### Anexo 2.-Esquema de rescate FLAG-MITO (inducción)

#### RAMA B: FLAG-MITO

##### INDUCCIÓN

- Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>sc/día IV (días 1-4)
- Citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup>sc/día IV (días 1-4)
- Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup>sc/día (días 1-2)
- FEC-G 300mcg cada 12hrs iniciar día -1 al 5.
- Reiniciar al +7 y suspender hasta la recuperación hematológica (>1000 neutrófilos absolutos en dos determinaciones)