

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

CELSO FELIPE MAZARIEGOS CAMPOS  
GERY RONALDO SUAREZ ZAVALA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Marzo 2018



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.051.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

## HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Celso Felipe Mazariegos Campos

Carné Universitario No.: 200721331

El (la) Doctor(a): Gery Ronaldo Suárez Zavala

Carné Universitario No.: 201490065

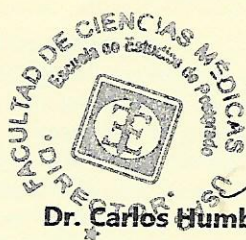
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**

Que fue asesorado: Dr. Jhohan Estuardo Vásquez Díaz MSc.

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2018**.

Guatemala, 05 de marzo de 2018



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 09 de febrero de 2018

Doctora  
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Hospital General San Juan de Dios  
Presente.

Respetable Dra Cifuentes:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **CELSO FELIPE MAZARIEGOS CAMPOS** y el doctor **GERY RONALDO SUÁREZ ZAVALA** Carné No. 200721331 Y Carné No. 201490065 respectivamente, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que los Dres. **Mazariegos Campos y Suárez Zavala**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Jhohan Estuardo Vásquez Díaz, MSc.

Asesor de Tesis

  
Dr. Jhohan E. Vásquez Díaz  
Medicina Interna  
Colegiado 13,869

Guatemala, 09 de febrero de 2018

Doctora  
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Hospital General San Juan de Dios  
Presente.

Respetable Dra Cifuentes:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **CELSO FELIPE MAZARIEGOS CAMPOS** y el doctor **GERY RONALDO SUÁREZ ZAVALA** Carné No. 200721331 Y Carné No. 201490065 respectivamente, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **“RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA”**.

Luego de la revisión, hago constar que los Dres. **Mazariegos Campos y Suárez Zavala**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado, MSc.  
Revisor de Tesis



A: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes, MSc.  
Docente responsable  
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 14 de Enero 2018

Fecha de dictamen: 15 de Enero 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

CELSO FELIPE MAZARIEGOS CAMPOS

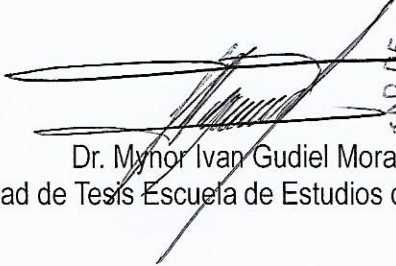
GERY RONALDO SUAREZ ZAVALA

Título

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE  
CRONICA

**Sugerencias de la revisión:**

- Autorizar examen privado.

  
Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



## **AGRADECIMIENTOS**

- A Dios** Por todas las bendiciones, sabiduría y salud que me brindo durante el tiempo en que desarrolle mis estudios, y la fuerza que me dio para levantarme en momentos difíciles.
- A mis Padres y Hermano** Por todo el apoyo brindado incondicionalmente en todo momento, sin ellos no sería posible este logro.
- A mi Novia** Lucía Santizo, por ser parte importante en mi vida desde el inicio de este camino, por escucharme y darme consejos como amiga incondicional, compañera de enojos, tristezas, alegrías y ser quien muchas veces me dio la mano para levantarme a seguir adelante.
- A mi Compañero de tesis** Rony Suarez por compartir este proceso largo de trabajo.
- A mis Maestros** Quienes fueron parte de este proceso de enseñanza, gracias por sus lecciones, consejos y regaños, parte del proceso de mi formación.
- A mi Hospital** Mi segunda casa, mi santo Hospital General San Juan de Dios, lugar en donde desarrolle todos los conocimientos adquiridos.
- A todos mis Pacientes** Por permitirme ser la principal herramienta de aprendizaje, darme la confianza para poder realizar la practica de mis conocimientos adquiridos en mi formación.

**CELSO FELIPE MAZARIEGOS CAMPOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

- A Dios** Por la oportunidad de brindarme la sabiduría y el entendimiento de salir adelante en mi vida profesional. Gracias por todo.
- A mi Esposa** Vanesa por ser mi apoyo incondicional y mi bendición.
- A mi Madre** Quien me apoyo en cualquier situación y circunstancia para llegar a realizar mis sueños.
- A mi Padre** Por todo el respaldo moral y ético en todo momento.
- A mis Hermanas** Por ser mi ejemplo profesional.
- A mi Familia** Por todo el apoyo brindado.
- A mis Maestros** Los cuales han forjado un médico único y responsable.
- A todos mis Pacientes** Por creer en la sabiduría que Dios a sabido poner en sus manos.

**GERY RONALDO SUAREZ ZABALA**

## INDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción	1
II. Antecedentes	4
II.I Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	4
II.II Incidencia	6
II.III Patogénesis	7
II.IV Diagnóstico	8
II.V Clínica	10
II.VI Curso Natural de LMC	10
II.VII Generalidades de Terapia Blanco	11
II.VIII Resistencia a Imatinib	12
II.IX Manejo de la Resistencia	13
II.X Tratamiento	14
II.XI Monitoreo del Tratamiento	18
II.XII Efectos Adversos de los Inhibidores de Tirosin Kinasa	19
II.XIII Estimación Pronóstica	20
III. Objetivos	23
III.I Objetivo General	23
III.II Objetivo Específicos	23
IV. Material y Métodos	24
IV.I Tipo de Estudio	24
IV. II Población	24
IV.III Selección y Tamaño de Muestra	24
IV. IV Unidad de Análisis	24
IV.V Criterios de Inclusión y Exclusión	24
IV.VI Variables estudiadas	24
IV.VII Operacionalización de variables	24
IV.VIII Instrumentos utilizados para la recolección de información	26
IV.IX Procedimiento para aspectos éticos	27
IV.X Procedimiento para análisis de información	27



V. Resultados	28
V.I Características generales	28
V.II Características generales y respuesta óptimas	29
V.III Características generales y respuesta óptima en el primer año de tratamiento	30
VI. Discusión y Análisis	31
6.1. Conclusiones	34
6.2 Recomendaciones	35
VII. Referencias Bibliográficas	36
VIII. Anexos	40

## INDICE DE TABLAS

1. Condiciones clínicas del SMD vs LMC	5
2. Criterios para definir la fase de LMC	11
3. Definiciones de respuestas	16

## Resumen

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC), es una patología hematológica, definida como un desorden mieloproliferativo clonal de las células madre hematopoyéticas, y que envuelve toda la serie granulocítica, eritroide y megacariocítica. **Objetivos:** Identificar el porcentaje de respuesta óptima al tratamiento con imatinib, en pacientes con diagnóstico de LMC en el Hospital General San Juan de Dios desde Enero 2013 hasta Diciembre del año 2016 e identificar posibles características asociadas a una falla terapéutica al tratamiento con imatinib en pacientes con diagnóstico de LMC. **Método:** Se revisó el expediente de 158 pacientes y el recuento de BCR-ABL, se consideró como respuesta óptima al tratamiento si el recuento de BCR-ABL < 0.1% al año de tratamiento, BCR-ABL < 1% a los 6 meses y BCR-ABL < 10% a los 3 meses. **Resultados:** La mediana de edad fue de 46 años, el 51.27% (n=81) era mujeres, el 85.44% (n= 135) procedía del interior de la república y el 41% (n= 66) refirió estudios de primaria completados. La mediana del tiempo de tratamiento con imatinib fue de 4 años. El 65.14% (n= 115) tenía una dosis de imatinib diaria de 400 mg. La edad mediana de los que respondieron al tratamiento fue de 49 años y los que no respondieron fue 41 (p = 0.004); los pacientes que presentaron respuesta al tratamiento tenían un año más de tratamiento que los que no tuvieron respuesta (p = 0.048); en las demás características no se encontró diferencia estadística significativa. **Conclusiones:** Poco más de la mitad de los pacientes presentaron respuesta óptima al tratamiento con imatinib.

Palabras clave: Mesilato de Imatinib, Leucemia Mielógena Crónica BCR-ABL Positiva.

## I. Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC), es una patología hematológica, definida como un desorden mieloproliferativo clonal de las células madre hematopoyéticas, y que envuelve toda la serie granulocítica, eritroide y megacariocítica (1).

Se sabe que la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) tiene una frecuencia estimada en Estados Unidos de 5,980 casos nuevos aproximadamente según la Sociedad Americana del Cáncer (1), pero que varía desde un 1.6 hasta 10 a 15 casos por 100,000 habitantes/año (2). En Asia por ejemplo es la leucemia más común (3). Las neoplasias hematológicas son las más frecuentes en nuestro país(4), por ejemplo en la unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt que tiene las mismas características del Hospital General San Juan de Dios, atiende en promedio 6,300 pacientes por año, administrando 2,900 quimioterapias y diagnosticando alrededor de 350 nuevos casos de pacientes con cáncer de diversos tipos, los más comunes de origen hematológico (4).

El hecho de tener pocos estudios en nuestro país, básicamente uno y son datos obtenidos del Instituto de Investigaciones en Enfermedades Genéticas y Metabólicas INVEGEM, específicamente sobre el tema que se planteó en este estudio que se realizó, y es el porcentaje de respuesta óptima a inhibidores de tirosin-kinasa, imatinib (Gleevec) o nilotinib (5). Tomando en cuenta que estos son datos de pacientes a nivel nacional, la relevancia que tuvo este estudio fue tener datos objetivos del Hospital General San Juan de Dios, y con ello obtener estadísticas sobre esta patología que ayudarán a la generación de nuevas investigaciones.

En la Consulta Externa de Hematología se da seguimiento a los pacientes con LMC únicamente a través de hematologías, buscando lo que se conoce como respuesta hematológica completa; que es uno de los instrumentos para seguimiento de la patología, sin embargo, no es la más específica, ideal, ni sensible. También existe la respuesta citogenética (células con cromosoma Ph+) y la respuesta molecular (número de copias del gen aberrante BCR-ABL), que son más específicos e ideales para establecer si la patología está controlada o en verdadera remisión (6). Ya que se sabe que los pacientes pueden tener una respuesta hematológica completa, pero no una respuesta citogenética o molecular óptima, traduciéndose en una patología totalmente activa, lo que equivale a una indicación

absoluta para tratamientos de segunda línea; situación que logramos conocer al momento de realizar este estudio.

Los pacientes únicamente tienen acceso a tratamiento de primera línea en este caso imatinib, que es proporcionado de manera gratuita por Max Foundation, sin embargo con los datos obtenidos en el presente trabajo se tiene información de utilidad para promover la necesidad de implementar terapias de segunda línea por parte del ministerio u otras fundaciones no gubernamentales para el tratamiento de nuestros pacientes, o fundamento para realizar otras investigaciones en busca de las causas de la falla terapéutica.

Se tienen datos del porcentaje de respuesta óptima a nivel general a este tipo de inhibidores de tirosin-kinasa de un 67% con una resistencia del 33% (7), y en nuestro país según datos de estudios realizados ya por INVEGEM va desde el 36% de falla y 25% de respuesta subóptima y 40% de respuesta óptima, a nivel nacional (5). Con este estudio se logró tener datos objetivos de nuestro hospital y dilucidar realmente si se asemejan a los datos citados anteriormente.

En nuestro hospital se cuenta con aproximadamente 204 pacientes con LMC en seguimiento en la consulta externa de Hematología, y de los cuales todos están en tratamiento con imatinib, el cual es obtenido de manera gratuita a través de la fundación Max Foundation (8). De estos pacientes todos tienen seguimiento a través de la evaluación de la respuesta hematológica, y de ellos gran porcentaje tiene una respuesta hematológica completa; sin embargo de estos no todos tienen por ello la patología en control, por lo que teniendo desconocimiento de realmente que población tiene respuesta óptima al tratamiento, que se conoce únicamente a través de la respuesta molecular por la medición de copias BCR-ABL y tomando en cuenta que la realización actualmente es gratuita a través de INVEGEM, por tanto, se realizó la presente investigación retrospectiva transversal con el objetivo principal de identificar el porcentaje de respuesta óptima al tratamiento con imatinib en pacientes con diagnóstico de LMC y las posibles características asociadas a una falla terapéutica con el uso de este.

Se recolectaron datos de un total de 180 pacientes con diagnóstico de LMC durante el periodo de 3 meses, excluyendo 22 pacientes, 10 por diagnóstico de GIST que también utilizan imatinib y 12 quienes no tenían la información completa requerida, dentro de los

resultados encontramos un mayor porcentaje de respuesta optima vs falla terapéutica al imatinib, y la edad como posible factor determinante a dicha respuesta con significancia estadística.

Las principales conclusiones del estudio fue que la mayoría de las respuestas optimas fueron del sexo femenino y que a mayor edad mayor respuesta al tratamiento y que es un punto de partida para otra investigación, una de las limitantes encontradas fue la dificultad para obtener los datos de los pacientes con diagnóstico de LMC, ya que no hay una base de datos con el numeral de historial clínico del mismo.

## II. Antecedentes

### ***i. Leucemia Mieloide Crónica***

Leucemia mielocítica crónica (LMC) es una neoplasia maligna hematológicas clonal caracterizada por monocitosis periférica absoluta, la hematopoyesis ineficaz, y un mayor riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda. Esta entidad ha sido reconocida desde la descripción inicial de G. Stewart Smith en 1937 y formalmente definido por el grupo franco-americano-británica (FAB) en 1978 como 1 de los 5 subcategorías inaugurales de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Además de la clasificación inicial de la LMC, el grupo FAB subclasifica la LMC en un grupo MDS - LMC si los glóbulos blancos (GB) es inferior a  $13,0 \times 10^9 / L$  y una neoplasia mieloproliferativa (NMP) grupo - LMC si el recuento de leucocitos es de  $13,0 \times 10^9 / L$  o mayor. Desde esta designación, existe debate sobre si la LMC debe ser mejor clasificado como un síndrome mielodisplásico o una NMP, lo cual se ha traducido en una historia ontológica dinámica. (9)

Los recientes avances en la secuenciación del ADN han permitido la anotación casi completa de las mutaciones genéticas en la LMC y han descubierto una huella genómica única que caracteriza a esta enfermedad. No parece existir un conjunto diverso particular de mutaciones recurrentes que se prevé que afectará a los procesos celulares divergentes, como la señalización del receptor, translocación alternativa, y modificación de la cromatina. Aunque no existe un evento genético específico, las frecuencias únicas de seleccionar las mutaciones en esta enfermedad son sorprendentes y confirman que de hecho es una entidad independiente del SMD. Con este fin, la Organización Mundial de la Salud clasifica a la LMC dentro de una categoría provisional en 2001, más tarde formalizado en 2008, que contiene las neoplasias malignas hematológicas con funciones superpuestas síndromes mieloproliferativos y SMD mediante la creación de una nueva denominación conocida como las neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásico (SMD/NMP). (9)

Este grupo es compartida por otros 3 enfermedades relacionadas: la leucemia mielomonocítica juvenil, una enfermedad pediátrica con un fenotipo clínico similar al de la LMC; la leucemia mieloide crónica atípica; y SMD/ NMP inclasificables. Una entidad provisional conocida como la anemia refractaria con sideroblastos en anillo con trombocitosis asociada (ARSA -T) también ha sido incluida. (9)

La investigación clínica sobre la LMC, debido a su asociación previa con el SMD, se ha realizado históricamente en el marco de una investigación más global de SMD. Como tal, una tarea crítica para el clínico en pacientes con LMC es desentrañar los principios de "la práctica clínica SMD" que se apliquen realmente a la LMC y que sólo son válidos para SMD (Tabla 1). Aunque la mayor parte de "la práctica clínica LMC" se infiere de los datos SMD, los últimos datos clínicos se están volviendo cada vez más disponibles para ayudar a formular un enfoque basado en la evidencia para el manejo clínico de la LMC. (9)

TABLA 1. Condiciones clínicas importantes del Síndrome Mielodisplásico versus LMC

	SMD	LMC
Citopenias Presentes	SI	SI
Esplenomegalia	NO	SI (50% de los casos)
Síntomas Constitucionales	RARO	SI (frecuencia desconocida)
Transformación a LMA	30% de los casos	30% de los casos
Sobrevivencia (Media)	30 meses	12-19 meses
Herramienta para preferencia pronóstica	IPSS/IPSS-R	Desconocido
Opciones Terapéuticas	Agentes hipometiladores	Agentes Hipometiladores
Hematológicas	Lenalidomide	Hydroxiurea
Esplenectomía	No esplenectomía	Topotecan
Modificación de Enfermedad	Azacitidina	

Fuente: Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Lloveras N, Marcos-Gragera R. Population-based incidence of myeloid malignancies: fifteen years of epidemiological data in the province of Girona, Spain. Haematologica [Internet]. 2013 Aug;98(8):e95-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812933>



## ***ii. INCIDENCIA***

La incidencia de LMC fue de 1.1 y 2 por 100000 en hombre y mujeres respectivamente entre el 2003 y 2007. (1) En otros lados se mencionan datos de incidencia anual es de 1.6 por 100000 adultos aproximadamente, con una razón hombre:mujer de 1.4:1. La LMC ocurre con la misma frecuencia en países alrededor del mundo y no es más común en otros grupos étnicos o raciales. Se menciona como media de edad de 65 años (1); en otros lados la media de edad es de aproximadamente 55 años y menos del 10% antes de los 20 años. (7)

La incidencia de leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo (Ph+) aumenta con la edad: la mediana de edad al momento del diagnóstico es reportado más de 60 años en registros epidemiológicos y de aproximadamente 50 a 55 años en los ensayos clínicos. Siguiendo las recomendaciones más ampliamente aceptado que fijado en 65 años el límite entre las personas jóvenes y edad avanzada, una proporción importante de pacientes con LMC en el diagnóstico son "ancianos". Sin embargo, se debe recordar que ninguna definición de edad avanzada basada puramente en la edad en el contexto de oncohematología es satisfactorio: un "sistema de puntuación" diferente ayudaría a la correcta asignación de los pacientes a una solución eficaz, aunque caro y potencialmente tóxicos, el tratamiento. (10)

La edad avanzada se ha considerado un factor de mal pronóstico en pacientes con LMC. El impacto negativo de la edad en las tasas de respuesta y la supervivencia a largo plazo se observó independientemente de la estrategia de tratamiento: busulfán, hidroxiurea (HU), interferón (IFN), y el trasplante alogénico de células madre (SCT). Los 2 más ampliamente utilizados como índices pronósticos para la LMC, es decir, las puntuaciones de riesgo Sokal y Euro, propuestos y validados antes de la llegada del imatinib (IM), identificaron la edad avanzada como una variable a predecir de las tasas de respuesta más bajas y peor resultado. Las razones que subyacen a los efectos adversos de la edad avanzada en los resultados en la LMC son poco conocidos: se trata de una noción común de que la toxicidad de la SCT y el IFN, aumentan con la edad; para otras formas de tratamiento, tales como busulfán y HU, la explicación es mucho más difícil y difícil de alcanzar. Por otra parte, se pensaba que las diferentes características biológicas de la LMC, comorbilidades, mal cuidado médico (que conduce a retraso en el diagnóstico y/o seguimiento inadecuado), y otros factores, además de la terapia dada, pueden contribuir a los efectos negativos de la edad de pacientes mayores con LMC. (10)

### **iii. PATOGENESIS**

El gen BCR-ABL es un hallazgo invariable en pacientes con LMC. Resultado de la translocación entre el cromosoma 22 BCR y el cromosoma 9 ABL en las células madre hematopoyéticas pluripotentes, el llamado cromosoma Filadelfia. El gen BCR-ABL es la razón para la génesis de la leucemia mieloide crónica. Este es una tirosin kinasa citoplásmica activa constitucionalmente, involucrado en la proliferación celular. Tres diferentes fusiones de proteínas pueden producirse dependiendo de los cortes en los genes BCR y ABL, p210, p190 y p230. (1)

La translocación encontrada en LMC resulta de la juxtaposición de la porción del gen ABL del cromosoma 9 y la región del gen BCR del cromosoma 22, resultando en la formación de BCR-ABL con masa molecular de 210kd. La proteína BCR-ABL contiene la tirosin kinasa produciendo una citoquina independiente, afecta una variedad de vías, que resulta en la replicación y crecimiento celular. (7) Entre las vías que afecta esta tirosin kinasa incluyen las vías RAS, RAF, JUN kinasa, MYC y STAT. (7)

La translocación del gen ABL del cromosoma 9 a 22 (t9;22) (q3.4;Q1.1) conduce a la formación de un nuevo híbrido, gen de fusión (BCR-ABL) que codifica para una oncoproteína P210, más raramente P190 o P230 que se encuentra en el citoplasma y tiene un fuerte y una constitutivamente actividad de tirosina quinasa, lo que resulta en la activación de varias señales débiles que transforman las células madre hematopoyéticas. Las células BCR-ABL positivas son genéticamente inestables y son propensas a desarrollar múltiples y heterogéneas anormalidades genómicas, lo que resulta en la transformación del fenotipo leucémico de crónicos a agudos, por lo tanto, conduce a la progresión de la fase crónica de la LMC (CP), a las fases aceleradas y blásticas (AP, BP). Un evento importante asociado con la progresión, es el desarrollo de mutaciones puntuales en el dominio quinasa (KD) del gen de BCR- ABL, que conduce a la resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI). (11)

Las biopsias de médula ósea tomadas de pacientes no tratados para el diagnóstico muestran aumento de celularidad debido a la proliferación de la serie granulocítica que gira en diferentes etapas de maduración, aunque mielocitos y formas segmentadas predominan. No hay características sustanciales de la displasia que se encuentren. Los eosinófilos pueden ser prominentes. Los blastos deben dar cuenta de < 5 % de toda la población examinada.

Los megacariocitos son más pequeñas de lo normal con núcleos hipolobulados además de megacariocitos enanos. (6)

Fibrosis de moderada a marcada reticulina se encuentra en ~ 30 % de los casos (8). Se observan generalmente células de pseudo-Gaucher e histiocitos azules como el mar. En particular, la imagen de la médula ósea sufre cambios importantes, en particular después de un tratamiento a largo plazo. Estos consisten en la reducción de la celularidad granulocítica, la normalización de la megacariopoyesis, regresión de la fibrosis, y aumento de la apoptosis asociada con disminución de la actividad proliferativa. El reconocimiento de la progresión de la enfermedad de CP a BP es relevante para el pronóstico y tratamiento. Sin embargo, los límites clínicos y morfológicos entre estas etapas son a veces vagas. La inmunohistoquímica con un gran panel de anticuerpos dirigidos contra CD34, TdT, mieloides, monocítica, eritroide, B y marcadores de células T linfoides, dan apoyo objetivo a la interpretación morfológica, permitiendo también la distinción entre mieloides (70 % -80 %) y linfoides (20 % -30 %), además de la crisis blástica. (9)

Morfológicamente la fase crónica de LMC inicia la expansión de mielopoyesis. La fase crónica es genéticamente un estado inestable, y la alta frecuencia de proliferación para las anomalías moleculares y cromosomales, un proceso llamado "evolución clonal", esto empeora la diferenciación hematopoyética, ultimadamente resulta en leucemia aguda. (9)

#### **iv. DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de LMC típico es simple y consiste en documentar una leucocitosis inexplicable, o en ocasiones trombocitosis, la presencia de cromosoma Ph, en citogenética, o a nivel molecular detectando copias de BCR-ABL. (3)

Un diagnóstico de la LMC se puede sospechar cuando persistente monocitosis periférica, sin explicación está presente en un adulto. Existen mayores citopenias adicionales que están generalmente presentes en el momento del diagnóstico, sin embargo, esplenomegalia se ve en aproximadamente 50% de los casos. Una biopsia de médula ósea y la aspiración son absolutamente necesarios y deben incluir el análisis de cariotipo por citogenética convencional e hibridación in situ fluorescente si no hay células en división están presentes para el análisis de bandeos G. (12)

Las anomalías citogenéticas se detectan en menos de 30% de los casos; trisomía 8 es la más frecuente de aspirado de médula. (12) El hueso debe demostrar displasia morfológica tal como se define en el algoritmo de diagnóstico para MDS pero, a diferencia con MDS, esto no es absolutamente necesario para el diagnóstico de la LMC. (9)

Una proporción elevada de células mieloides y eritroides se identifica a menudo en el aspirado de médula ósea como lo son monocitos atípicos. Los mieloblastos y promonocitos en la médula ósea y sangre periférica debe ser inferior al 20 %. (9)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud 2008 clasificación, un diagnóstico de la LMC requiere monocitosis persistente mayor de  $1,0 \times 10^9 / L$ , con persistencia definida libremente como dura más de 3 meses. En los pacientes con recuentos de leucocitos extremadamente elevados, los monocitos deberían representar más del 10% de la diferencia de WBC. (13)

Los casos se subdividen en LMC - 1 (< 5 % de blastos periféricos y promonocitos <10% y LMC - 2 ( 5 % -19 % periférica y el 10% -19 % de blastos medulares y promonocitos). Otras neoplasias mieloides deben ser considerados, con especial atención puesta en la exclusión de la leucemia mieloide crónica mediante el cribado para la fusión del gen BCR-ABL. (6)

Sin embargo, si uno desea hacer el diagnóstico de la LMC basado solo en monocitosis, todas las otras causas de monocitosis deben ser excluidos, incluyendo tumores agresivos sólidos, etiologías infecciosas, y la autoinmunidad. (6)

El último puede ser problemático, ya que los datos preliminares existen lo que sugiere una asociación entre la verdadera LMC y enfermedad autoinmune. Varias técnicas pueden ser útiles para ayudar en el diagnóstico en el paciente con monocitosis persistente y la ausencia de displasia. (6)

Cromosoma Ph es usualmente presente en el 100% de metafases, a veces como una sola anomalía. 10 a 15% de los pacientes tienen cambios cromosomales adicionales como trisomía 8, isocromosoma 17, pérdida adicional de material de 22q o doble Ph. (12)

#### **v. PRESENTACION CLINICA**

Es común hacer el diagnóstico después de encontrar leucocitosis en una hematología de rutina en pacientes asintomáticos; 90% de los pacientes quienes reciben el diagnóstico tienen fase crónica de la enfermedad. Después de 4 a 5 años la LMC sin tratar inevitablemente avanza a fase acelerada, blástica, caracterizada por el desarrollo de síntomas constitucionales y un incremento de células blásticas en sangre periférica o médula ósea. (6)

Síntomas constitucionales como fatiga, pérdida de peso y fiebre pueden darse, relacionado con esplenomegalia, dolor abdominal, anorexia, y saciedad precoz. Además tendencia a sangrado. Esplenomegalia se encuentra en más del 95%, puede haber hepatomegalia y púrpura. (6)

Manifestaciones raras incluyen sangrado, trombosis, artritis gotosa, priapismo, hemorragias retinales, hemorragia gastrointestinal superior. Síntomas leucostáticos como disnea, pérdida de coordinación y confusión son debido a la viscosidad en los vasos pulmonares o cerebrales, son poco comunes en fase crónica a menos que haya un recuento de leucocitos arriba de 100000. (7)

#### **vi. CURSO NATURAL DE LA LMC**

Característicamente tiene un curso clínico bifásico. La fase crónica inicial es un desorden relativamente indolente que puede estar por muchos años. La LMC no tratada invariablemente progresa a mieloides aguda o linfoblástica aguda. Algunas veces la fase acelerada precede a la transformación blástica. Sin terapias efectivas, la media de supervivencia de la fase crónica, fase acelerada y crisis blástica son de 2.5 a 5 años, menos de 1.5 años y 3 a 6 meses respectivamente. En adición a la fase de la enfermedad, características de base también tienen implicaciones pronósticas. Estas características son formuladas en el score de Sokal y Euro. (1)

**vii. CRITERIOS PARA DEFINIR LA FASE DE LMC (2)**

Tabla No. 2	Fase Crónica	Fase Acelerada	Fase Blástica
	No criterios para fase acelerada o fase blástica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Células blásticas 15-29% en sangre periférica o médula ósea</li> <li>Células blásticas mas promielocitos en sangre periférica o médula ósea &gt;30%, con células blásticas &lt;30%</li> <li>- Basófilos en sangre &gt;20%</li> <li>- Trombocitopenia persistente &lt;100000 no relacionada a terapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Células blásticas &gt;30% en sangre periférica o médula ósea</li> <li>- Blastos extramedularmente</li> </ul>

Fuente: Louis J. DeGennaro P. Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. New York: Neil P. Shah, MD, PhD; 2014. p. 5-41.

Disponible en: <http://www.lls.org/someday-is-today>

**viii. GENERALIDADES DE TERAPIAS BLANCO**

**Imatinib**

Los primeros estudios con este se iniciaron en 1998, en aquellos pacientes en quien la terapia con interferón alfa fallo. Pacientes con LMC en fase crónica quienes inician tratamiento con imatinib al diagnóstico tienen una sobrevida de 8 años de aproximadamente el 85% con una aceptable calidad de vida. Hay que tener en cuenta que el imatinib tiene limitaciones, 25 a 30% desarrollan resistencia primaria o adquirida. (7)

Imatinib mesilato, fue el primer TKI que recibió la aprobación por la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC fase crónica. Este actua por inhibición competitiva del sitio de unión al ATP de la proteína BCR-ABL, resultando en la inhibición de la fosforilación de proteínas involucradas en la transducción de señales celulares. (7)

Con el desarrollo de resistencia al imatinib, 3 inhibidores de 2da generación fueron desarrollados, el dasatinib, nilotinib y bosutinib. Se ha desarrollado un TKI de 3ra generación el ponatinib. (7)

### **Dasatinib**

TKI oral de segunda generación que es 350 veces más potente que el imatinib in vitro. En adición también es conocido que inhibe la familia Src de kinasas, también importantes en las vías de señalización celular. El estudio DASISION un estudio comparativo imatinib 400mg/día a dasatinib 100mg una vez día en pacientes con nuevo diagnóstico. Resultados primarios fueron confirmados CCyR (Remisión Citogenética Completa) a los 12 meses, pacientes con dasatinib les fue mejor. A los 3 años de seguimiento se demostró que el dasatinib induce más rápida, y mejor respuesta comparado al imatinib. El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue el derrame pleural. (7)

### **Nilotinib**

Análogo estructural del imatinib, afín a la unión del ATP en el sitio de BCR-ABL 50 veces más potente in vitro. En el estudio ENESTnd, dos dosis de nilotinib 300 o 400mg fueron comparados con imatinib 400mg al día. Resultados primarios de este estudio mostraron un rango de respuesta molecular mayor a los 12 meses, fue mejor al grupo con nilotinib para ambas dosis comparado con el imatinib. Menor progresión a fase acelerada o fase blástica en pacientes con nilotinib. (7)

### **Resistencia a los TKI's**

Desde su aprobación en 2001 para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC), el imatinib ha demostrado ser muy eficaz en el logro de altas tasas de remisión y mejorar el pronóstico. Sin embargo, hasta un 33% de los pacientes no va a lograr una respuesta óptima. (11)

#### **ix. MECANISMO DE RESISTENCIA A IMATINIB**

Hay dos categorías de resistencia: resistencia primaria es la imposibilidad de lograr alguna de las respuestas de marca terratenientes establecidos por la LeukemiaNet Europea (ELN) o directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . La resistencia primaria se puede dividir aún más en la resistencia hematológica primaria , que ocurre en el 2-4% de los casos que no logran normalizar los recuentos periféricos dentro de 3-6 meses después

del inicio del tratamiento; o resistencia citogenética principal, que es más común, y ocurre en aproximadamente el 15-25 % de los pacientes que no logran alcanzar cualquier nivel de respuesta citogenética a los 6 meses, una respuesta citogenética mayor (RCM) a los 12 meses o una respuesta citogenética completa a los 18 meses. Una resistencia secundaria se produce en aquellos que han logrado con anterioridad y posteriormente perdido su respuesta, de conformidad con esos mecanismos. La resistencia al imatinib puede ser o bien BCR - ABL dependiente (amplificación de genes o mutaciones puntuales) o BCR- ABL independiente. (11)

Se basa en 2 mecanismos. El primero la resistencia se deriva de la reactivación de la actividad kinasa BCR-ABL1, esto ocurre como resultado de mutaciones en el dominio kinasa que empeora la unión del medicamento. Y por otra parte también está la falla de ingreso de la droga o incremento de la salida de este. Por ejemplo OCT1, un catión transportador, que ha sido implicado en el transporte transmembrana de imatinib, y la actividad o expresión reducida de esta proteína es asociada con drogoresistencia. (7)

También está la resistencia independiente de la kinasa BCR-ABL1, que ocurre cuando vías de señalización alterna son activadas para mantener la proliferación celular. Hay mecanismos intrínsecos y extrínsecos. Entre las vías implicadas están JAK/STAT, fosfatidilinositol 3' kinasa, Wnt/B-catenina, SHP-1, kinasas de la familia SRC tal como Lyn y polimorfismos de la proteína pro-apoptosis BIM. (7)

#### **x. MANEJO DE LA RESISTENCIA**

Un importante mecanismo es la mutación T315I. El ponatinib es considerado un TKI de tercera generación, es el primer componente en esta clase considerado que exhibe actividad contra LMC en la presencia de mutación T315I. Es considerado 500 veces más potente que el imatinib. La dosis del ponatinib debería ser 45mg una vez al día. Efectos adversos de este se demostró en el estudio PACE y este incluyó hipertensión y pancreatitis. (11)

- Como elegir la opción de segunda o tercera generación
  - Al momento que el paciente hace falla, debería de hacerse biopsia de medula ósea para determinar la fase de la enfermedad y documentar cualquier evolución clonal. Todos los pacientes deberían hacerse test de mutación de la kinasa BCR-ABL para poder seleccionar el TKI. Teniendo estas mutaciones



podemos determinar la mejor opción, por ejemplo pacientes con mutaciones Y253H, E255K/V o F359C/V la mejor opción es dasatinib, alternativamente si tiene la mutación V299L y F317L, la mejor opción es el nilotinib. Si hay la mutación T315I el bosutinib o ponatinib son las mejores opciones. (11)

#### ***xi. TRATAMIENTO***

El trasplante de células madre es el único tratamiento curativo para LMC. Antes del desarrollo del imatinib, la principal alternativa al trasplante de médula ósea, fue la terapia con altas dosis de interferón alfa, sola o en combinación con una dosis baja de citarabina, esto fue recomendado para muchos pacientes con nuevo diagnóstico de LMC.

El beneficio del imatinib fue mostrado definitivamente en el estudio IRIS, donde se comparó con el interferón más citarabina; se encontraron rangos de respuesta citogenética completa a los 18 meses de 76% para el imatinib vs 14% de los de interferón más citarabina. También fue probado en estudios fase 2 de enfermedad acelerada; se encontró una supervivencia a los 4 años de 40% en fase acelerada y menos del 10% en crisis blástica. (7)

El costo del imatinib es aproximadamente \$32000 por año en Estados Unidos, para un estándar de dosis de 400mg día. La dosis no requiere ajuste en pacientes con disfunción renal o hepática. (7)

Inhibidores de CYP3A4 pueden incrementar los niveles de imatinib incluyendo diltiazem, verapamil, itraconazole, ketoconazole, claritromicina, eritromicina, rifampicina, fenobarbital, y fenitoina. El imatinib puede ser teratógeno y ambos hombres y mujeres son fuertemente aconsejadas para evitar la concepción mientras están tomando la droga. Para cualquier paciente quien el tratamiento con imatinib falle, es importante reconsiderar la opción de trasplante de células madre. Pacientes con mutación tal como T3151, en quienes la LMC es conocida por su alta resistencia en todas las drogas disponibles, debería considerarse el trasplante o el tratamiento con agentes experimentales. (14)

La introducción de imatinib (Glivec, Novartis) dentro de la práctica clínica, cambio dramáticamente el tratamiento y seguimiento de LMC. Imatinib tiene como blanco específico a la actividad de tirosin kinasa de la proteína oncogénica codificada por el gen BCR-ABL.

Subsecuentemente, otros inhibidores de tirosin kinasa fueron desarrollados, como el dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) y nilotinib (Tasigna, Novartis) (7)

- Tratamiento de primera línea en pacientes con fase crónica
  - Estudios se realizaron comparando imatinib vs interferón alfa en pacientes con LMC refractarios, encontrando un 95% Y 60% de remisión hematológica completa (CHR) y citogenética (CCyR) respectivamente. En crisis blástica (BC) y fase acelerada (AP) hubo respuestas satisfactorias. Estos resultados hicieron que la FDA aprobara el imatinib en el 2001.
  - También en el estudio IRIS que inicio en el 2000 comparo 400mg/día de imatinib vs interferón alfa más citarabina. A los 18 meses de seguimiento el imatinib mostro mejor CHR 95.3% vs 55.5% del interferón alfa más citarabina y una CCyR 73.85% vs 8.5%. (1)
  - La dosis inicial estándar es 400mg/día. Puede iniciarse con dosis bajas de 100 a 200mg/día. Reportes del MD Anderson Cáncer Center mostro rápida respuesta molecular y citogenética con dosis iniciales de 800mg/día, sin embargo estas no son siempre bien toleradas y no se ha demostrado que mejoren o prolonguen la sobrevida. (2)
  
- Resistencia al imatinib y tratamiento de segunda línea
  - Hay diferentes mecanismos fisiopatológicos por el cual el imatinib hace resistencia, incluyendo mutaciones en BCR-ABL, evolución clonal, amplificación/sobreexpresión BCR-ABL y disminución de la biodisponibilidad/exposición celular del imatinib. De estos los más importantes son las mutaciones (T315I, Y253F/H y E255K/V) y la evolución clonal. Las mutaciones han sido reportadas en un 36 a 55.7% de todas las LMC que tienen fallo terapéutico al imatinib. (11)
  - Opciones para casos de resistencia al imatinib, se puede mencionar la dosis escalonada del imatinib, inhibidores de tirosin kinasa de 2da generación y el trasplante de células madre alogénicas. Indicaciones absolutas de trasplante son resistencia a inhibidores de tirosin kinasa de 2da generación y mutación BCR-ABL T315I (11)

- Enfermedad avanzada (Fase Acelerada o Crisis Blástica)
  - Pacientes en AP deberían recibir inhibidores de tirosin kinasa (TKI) o quimioterapia para convertirse en fase cronica. Pacientes que son resistentes a imatinib, el nilotinib o dasatinib son opciones. Pacientes resistentes a TKI deberian recibir quimioterapia.
  - En crisis blástica debería de usarse imatinib, dasatinib o quimioterapia multidroga para convertir a fase cronica.
  - Las dosis en AP son imatinib 600mg/dia, dasatinib 140mg/día y nilotinib 400mg BID.
  - En BC las dosis son imatinib 600mg/día y dasatinib 140mg BID
- Seguimiento de pacientes
  - Definiciones importantes:

TABLA No. 3	Respuesta Hematológica	Respuesta Citogenética	Respuesta Molecular	Análisis Mutación Molecular
<b>Definiciones</b>	Plaquetas <450000/uL Blancos <10000/uL No granulocitos inmaduros Basófilos <5% No bazo palpable	Completa: 0% Ph+ Parcial: 1-35% Menor: 36.65% Minima: 66-95% No: >95%	BCR-ABL : ABL < 0.1% o indetectable en escala internacional a los 12 meses o más de tratamiento. BCR-ABL < 1% a los 6 meses de tratamiento. BCR-ABL <10% a los 3 meses de tratamiento.	

<b>Evaluación</b>	Al diagnóstico, cada 2 semanas mientras hay respuesta completa. Luego cada 3 meses o cuando se requiera	Al diagnóstico, 3 y 6 meses. Luego cada 6 meses mientras se confirma respuesta completa. Luego cada 12 meses. Cada vez que hay falla en tratamiento, anemia inexplicable, leucopenia o trombocitopenia	Cada 3 meses mientras se confirma una respuesta molecular mayor. Luego cada 6 meses	En caso de respuesta subóptima o falla. Siempre que se cambie a otro TKI
-------------------	---	--	---	--

Fuente: Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr [Internet]. 2002;2002(1):111–35. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/2002/1/111%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.111>

- Para seguimiento de los pacientes con imatinib en fase crónica de LMC se necesita al menos una respuesta hematológica completa (CHR) y al menos respuesta citogenética menor ( $Ph+ <65\%$ ) a los 3 meses, respuesta citogenética parcial ( $Ph+ <35\%$ ) a los 6 meses y respuesta citogenética completa (CCyR) a los 12 meses, respuesta molecular mayor (MMR) a los 18 meses.
- Falla al imatinib se considera si:
  - No CHR a los 3 meses
  - No respuesta citogenética ( $Ph+ >95\%$ ) a 6 meses
  - No respuesta citogenética parcial ( $Ph+ >35\%$ ) a los 12 meses
  - Mutaciones emergentes al imatinib
- Falla a TKI 2da generación si:
  - No respuesta citogenética a los 3 meses
  - Mínimo o empeoramiento de respuesta citogenética a los 6 meses
  - No respuesta citogenética parcial a los 12 meses

- Mutaciones mas importantes:
  - Y153F/H resistencia a imatinib y nilotinib
  - E255K/V resistencia a imatinib y nilotinib
  - F359V/C resistencia a nilotinib
  - F317L resistencia a dasatinib
  - V299L resistencia a dasatinib
  - T315I resistencia a todos los TKI (1)

### **xii. MONITOREO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Es recomendado que los pacientes tengan un seguimiento con estudio de medula ósea a los 3, 6 y 12 meses después de iniciar el tratamiento. Un método alternativo para determinar la respuesta citogenética es con el uso de FISH en sangre periférica, si un paciente responde óptimamente y el estudio de FISH es negativo a los 6 o 12 meses, es razonable ampliar la frecuencia de exámenes hasta tener una CCyR estable. (3)

- Cuando cambiar terapia
  - Paciente que no tengan una respuesta hematológica completa a los 3 meses debería considerarse cambiar la terapia. Pacientes con imatinib, si a los 3 meses el nivel de transcritos es >10% se sugiere una evaluación similar a la recomendada en las guías ELN (European Leukemianet) basados en un monitoreo molecular entre 3 y 6 meses para determinar la respuesta. Si los pacientes tienen >10% de transcritos BCR-ABL a los 6 meses, el chance de CCyR son lentos y un cambio de terapia debería hacerse.

### **xiii. ASPECTOS A TENER EN CUENTA**

Pacientes quienes están en tratamiento con imatinib hay que tener en cuenta:

- Falla indica que el imatinib debería discontinuarse e iniciar otros tratamientos
- Respuesta Sub-Optima indica que el tratamiento con imatinib debería reevaluarse y el tratamiento talvez cambien inmediatamente
- Precaución características del paciente que sugiera que su leucemia sera resistente a imatinib y/o progreses a fase avanzada y necesite mejor monitoreo (2)

Pacientes que tienen falla inicial al tratamiento con imatinib considerar las siguientes opciones:

- Incremento simple de la dosis de imatinib
- Cambiar a agente de segunda línea; ejemplo dasatinib, nilotinib, bosutinib o MK-0457
- Transplante alogénico de médula ósea
- Drogas citotóxicas clásicas como citarabina, hidroxiurea, busulpan, decitabina, arsenico o interferón alfa
- Agentes experimentales como inhibidores mTOR, inhibidores PI3K (2)

**xiv. EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE TIROSIN KINASA**

Los más frecuentes efectos adversos reportados en el estudio IRIS fueron neutropenia (66%), trombocitopenia (56%), edema, anemia, náusea, elevación de enzimas hepáticas, dolor musculoesquelético, rash, fatiga, cefalea y dolor abdominal.(1)

El perfil de toxicidad a corto tiempo del dasatinib y nilotinib difieren cada uno del imatinib. Ambos dasatinib y nilotinib pueden producir mielosupresión requiriendo ajuste de dosis, como sea el dasatinib causa ocasionalmente derrame pleural y pericárdico en 15-20% de los pacientes, mas comúnmente en quienes tienen LMC avanzada. Nilotinib puede producir usualmente elevaciones asintomáticas en bilis no conjugadas y lipasa. Efectos adversos de imatinib no ocurre usualmente cuando pacientes son subsecuentemente tratados con dasatinib o nilotinib, un hallazgo que sugiere que los mecanismos de efectos tóxicos pueden no relacionarse solo con la inhibición de kinasas de tirosina. (7)

**xv. RECOMENDACIONES**

Las guías prácticas clínicas de la National Comprehensive Cancer Network, de febrero 2007, y guías del Instituto Nacional del Cáncer, última actualización marzo 2007, son similares y recomiendan que el imatinib sea usado como tratamiento de primera línea para pacientes con nuevo diagnóstico con LMC. Para pacientes quienes no tienen una respuesta citogenética de imatinib, las recomendaciones incluyen el uso de altas dosis de imatinib o inhibidores de kinasas alternativos y trasplante de células madre. (7)

**xvi. ESTIMACION PRONOSTICA**

Entre los score utilizados se encuentra el score de Sokal que toma en cuenta edad de paciente, esplenomegalia, porcentaje de blastos y recuento de plaquetas. También está el score Euro o Hasford que son modificación del score de Sokal y que incorpora también recuento de basófilos y eosinófilos. (13)

El pronóstico de los pacientes con LMC es pobre en general, con una supervivencia media de sólo el 20 a 30 meses y tasas de transformación leucémica de 15 % a 20 % .4 Estas tasas de supervivencia se comparan desfavorablemente a las tasas de supervivencia SMD, lo que sugiere que la LMC es una enfermedad más agresiva. Sin embargo, existe una heterogeneidad significativa entre los pacientes con LMC, y la estratificación del riesgo es fundamental para la estimación del pronóstico y las decisiones de tratamiento para el paciente individual. (10)

La decisión sobre qué modelo de pronóstico para emplear en un paciente LMC es difícil. Una razón de esta dificultad es que más de 8 herramientas de puntuación de pronóstico están disponibles. Muchas de estas herramientas han sido validadas externamente en cohortes LMC pero no se ha comparado su poder pronóstico relativo, por lo que es difícil recomendar uno en específico, cualquier herramienta de pronóstico es útil. (10)

Otra razón es que los modelos de pronóstico para la LMC se han convertido en predictores de supervivencia con prioridad a los pacientes con SMD incorporado tradicionalmente. Esto hace que la amplia aplicación de algunos modelos para LMC sea problemática y, en algunos casos, no es apropiada. (10)

El modelo más ampliamente utilizado para el pronóstico del SMD y LMC es el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS), publicado en 1997, y más recientemente actualizada como el IPSS revisado (IPSS- R). (13) Estos el IPSS y IPSS - R siguen siendo las herramientas de pronóstico más ampliamente utilizados para la LMC en la práctica y en los ensayos clínicos. Su amplio uso también puede atribuirse en parte al hecho de que el pronóstico se basa en 3 parámetros fácilmente disponibles: número de citopenias, porcentaje de mieloblastos en la médula ósea y del cariotipo G - banda. El IPSS - R refina el valor del porcentaje de blastos en médula ósea y la profundidad de citopenias, mejorando su poder pronóstico en pacientes con SMD. Sin embargo, el IPSS- R no ha sido validado formalmente

externamente en pacientes con SMD, ni ha sido comparado con el IPSS en el contexto de la LMC. (15)

Un segundo modelo ampliamente utilizado, el sistema de puntuación hijo mundial MD Anderson, también se ha traducido a LMC. En este modelo, los factores de pronóstico son el estado de rendimiento ( $\geq 2$ ), la edad (60-64 y 65 años), recuento de plaquetas ( $< 30$ , 30-49, 50-199  $\times 10^9 / L$ ), hemoglobina ( $< 12$  g / dl), porcentaje de blastos en la médula ósea (5% -10% y 11% -29%), recuento de glóbulos blancos de más de 20  $\times 10^9 / L$ , cariotipo, y la transfusión antes en una escala ponderada. (13)

Este modelo es capaz de refinar la precisión del IPSS en el MDS y es más aplicable a los pacientes con LMC porque de tipo proliferativo no fueron excluidos del análisis. En un estudio preliminar, el sistema de puntuación MD Anderson tendía a superar a otros modelos de LMC. Sin embargo, el modelo global MD Anderson requiere de muchos factores para la estratificación del riesgo, lo que dificulta que se aplica a todos los pacientes y engorroso para los profesionales en la comunidad. (13)

Por último, una puntuación pronóstica 1992 desarrollado en Düsseldorf, Alemania, estratificada 235 pacientes con SMD en riesgo bajo, riesgo intermedio, y los grupos de alto riesgo. Este sistema incorpora la anemia (hemoglobina  $\leq 9$  g / dl), lactato deshidrogenasa elevada, trombocitopenia (recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9 / L$ ), y los niveles de blastos en médula ósea de 5% o mas. Esta puntuación ha sido validada en una cohorte tratada con LMC agente de hipometilación, y es de particular interés ya que puede identificar una población de bajo riesgo de los pacientes con LMC indolente, que rara vez requieren tratamiento. (15)

Un modelo desarrollado por un grupo español, se derivó de una cohorte de 558 pacientes y anomalías cromosómicas identificadas, la dependencia de la transfusión de glóbulos rojos y médula ósea recuento de blastos. Este modelo pone de relieve que las anomalías cromosómicas son pronóstico en LMC, como lo son en MDS. Se destacó, además, que las características moleculares de pronóstico de la LMC son diferentes a las de MDS, como la trisomía 8 fue específicamente pronóstico adverso en la LMC y no sabe que es lo que en SMD. (16)



Otro modelo reciente desarrollado en los Estados Unidos a partir de una cohorte de 226 pacientes con LMC en la Clínica Mayo identificó un aumento en el conteo periférico de los monocitos ( $> 10 \times 10^9 / l$ ), la presencia de células mieloides inmaduras circulantes, disminución de la hemoglobina ( $< 10 \text{ g / dl}$ ), y la disminución del recuento de plaquetas ( $< 100 \times 10^9 / l$ ) como pronóstico de la supervivencia global. Este modelo pone de relieve el impacto pronóstico de monocitos, se puede calcular a partir de solamente un hemograma completo con diferencial, y fue validado externamente en una cohorte independiente LMC. (13)

Por último, el modelo más reciente propuesto por el grupo GFM (Groupe des Myélodysplasies francófonas) probaron la importancia de ambos parámetros clínico y mutaciones genéticas conocidas en una cohorte de 312 pacientes en Francia. Aquí, un modelo de pronóstico se derivó e incluyó la presencia de mutaciones ASXL1 0, los pacientes mayores de 65 años, el recuento de leucocitos de más de  $15 \times 10^9 / L$ , recuento de plaquetas de menos de  $100 \times 10^9 / L$ , y la anemia (hemoglobina  $< 10 \text{ g / dl}$  en pacientes de sexo femenino,  $< 11 \text{ g / dl}$  en hombres). (16)

### III. Objetivos

#### 3.1 Principal

- Identificar el porcentaje de respuesta óptima al tratamiento con imatinib, en pacientes con diagnóstico de LMC en el Hospital General San Juan de Dios desde Enero 2013 hasta Diciembre del año 2016

#### 3.2 Secundarios

- Identificar posibles características asociadas a una falla terapéutica al tratamiento con imatinib en pacientes con diagnóstico de LMC

## IV. Material y Métodos

### 4.1 Diseño del Estudio

Descriptivo transversal

### 4.2 Población:

Pacientes con diagnóstico de LMC en tratamiento con imatinib de por lo menos tres meses de recibir este tratamiento.

### 4.3 Tamaño y selección de la muestra

De los 204 pacientes con diagnóstico de LMC y en tratamiento con imatinib en el Hospital General San Juan de Dios, se excluyó a 46 por no contar con datos en el sistema de archivo, por lo que se estudió a 158 pacientes.

### 4.4 Unidad de Análisis

158 pacientes con diagnóstico de LMC, con tratamiento con Imatinib y con papelería completa

### 4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

- Pacientes con diagnóstico establecido de LMC

#### Exclusión

- Menos de 3 meses de tratamiento con imatinib
- Que no tuvieran recuento de copias de aberración BCR-ABL
- Papelería incompleta

### 4.6 Variables Estudiadas y Operacionalización de variables

Variable	Definición	Definición Operacional	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Unidad de Medida
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Lo que se indique en el expediente	Cualitativa	Nominal	- Femenino - Masculino

Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años vista en el expediente del paciente.	Cuantitativa	Razón	- Años
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar	Se tomara lo indicado en la papeleta, en el historial clínico y se tomara como años de estudio	Cuantitativa	Razón	- Ninguna - Primaria - Secundaria - Diversificado - Universitario
Lugar de Procedencia	Sitio de donde se indique que procede un individuo	Se revisara en la hoja de admisión de cada expediente el lugar de procedencia y se clasificara al paciente de la siguiente manera:  Guatemala Ciudad:  * Región Metropolitana: Guatemala  Interior de la Republica:  * Región Norte: Alta Verapaz, Baja Verapaz * Región Nororiental: Chiquimula, Progreso, Izabal, Zacapa * Región Suroriental: Jutiapa, Jalapa, Santa Rosa * Región Central: Chimaltenango, Sacatepequez, Escuintla * Región Suroccidental: Quetzaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Suchitepequez, Sololá, Totonicapán * Región Noroccidental: Huehuetenango, Quiche * Región Petén: Peten	Cualitativa	Nominal	* Guatemala Ciudad  * Interior de la Republica
Dosis de tratamiento con imatinib	Ultima dosis de imatinib que se encuentre escrita en la ultima evolución del expediente	Se vera la dosis que se refiera en el expediente del paciente	Cualitativa	Razón	- Miligramos
Duración de tratamiento	Tiempo en el que ha tomado algún fármaco en específico	Se vera en el expediente cuanto tiempo tiene el paciente de tomar imatinib y esto se medira en meses	Cuantitativa	Razón	- Meses
Respuesta óptima al tratamiento	Porcentaje de copias BRC-ABL por arriba del percentil	En base a las guias internacionales se clasificara al paciente según el tiempo de diagnóstico y el porcentaje total	Cuantitativa	Razón	- Porcentaje de copias

	esperado según el tiempo de tratamiento	de copias de BCR-ABL que se tomara del expediente o del informe enviado por INVEGEM, clasificando al paciente de la siguiente manera: Respuesta óptima si: - A los 3 meses BCR-ABL <10% - A los 6 meses BCR-ABL <1% - A los 12 meses o más BCR-ABL <0.1% No respuesta óptima si: - A los 3 meses >10% - A los 6 meses BCR-ABL >1% - A los 12 meses o más BCR-ABL >0.1%			
--	---	--	--	--	--

#### 4.8 Instrumentos para recolección de datos

Se realizó una hoja de recolección de datos la cual se adjunta en capítulo de anexos

#### 4.9 Procedimientos

Se revisó la lista de pacientes con diagnóstico de LMC de la Fundación Max Foundation, que proporciona el imatinib a los pacientes del hospital. De los 204 pacientes registrados se excluyó a 46 por no contar con datos en el sistema, de los 158 restantes se revisó el expediente clínico de donde se extrajo los siguientes datos:

1. Número de Expediente
2. Edad
3. Sexo
4. Procedencia
5. Escolaridad
6. Dosis actual de imatinib
7. Tiempo de tomar imatinib
8. Recuento de BRC-ABL

- Se buscó el recuento de BCR-ABL que es realizado en Instituto para la investigación científica y la educación acerca de las enfermedades Genéticas y metabólicas humanas (INVEGEM), si había varias mediciones se tomó la medición al año o más de haber iniciado el tratamiento con imatinib, se interpretó como una respuesta

óptima un recuento total de copias BCR-ABL < 0.1%, valores por arriba se clasifico como falla terapéutica. Los pacientes con menos de 1 año de tratamiento se tomó como prioridad la medición realizada entre 6 a 11 meses de haber iniciado el tratamiento, y se tomó como respuesta óptima un recuento total de copias BCR-ABL < 1%, más de eso se clasifico como falla terapéutica. Los pacientes con menos de 6 meses de tratamiento se tomó como prioridad la medición realizada entre los 3 y 5 meses de haber iniciado el tratamiento y se tomó como respuesta óptima un total de copias BCR-ABL < 10%, recuentos arriba de ello se tomó como falla terapéutica. Ya obtenidos estos datos se correlaciono con las demás variables para buscar posibles factores asociados tanto a la respuesta óptima y como a la falla.

#### 4.10 Aspectos éticos de la investigación

Los datos se obtuvieron a través del historial médico de los pacientes se tomaron sin consentimiento informado, ya que en la técnica de recolección de datos no se tomará ningún dato confidencial como el nombre, código único de identificación, teléfono. Por tanto el paciente no se vio afectado con los datos tomados para fines académicos y de investigación.

#### 4.11 Plan de análisis

Los datos fueron ingresados y analizados en el programa de Epi-Info™ versión 7. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron frecuencias, porcentajes para las variable cualitativas; para las variables cuantitativas se usó mediana ya que presentaron distribución no normal, de acuerdo a la prueba de Shapiro Wilk, para edad  $p = 0.0292$ ; porcentaje copias  $p < 0.001$  y tiempo de tratamiento  $p < 0.001$ . Con el objetivo secundario del estudio que valorara posibles asociaciones se utilizó la prueba de Fisher, se consideró diferencia significativa si  $p < 0.05$ .

## V. Resultados

La mediana de edad fue de 46 años, el 51.3% (n=81) era mujeres, el 85.44% (n= 135) procedía del interior de la república y el 41% (n= 66) refirió estudios de primaria completados. La mediana del tiempo de tratamiento con imatinib fue de 4 años. El 72.78% (n= 115) tenía una dosis de imatinib diaria de 400 mg.

**Tabla 1. Características generales**

Características		n = 158	(%)
Edad* en años (rango)		46 (11-81)	
Sexo	Masculino	77	(48.7)
	Femenino	81	(51.3)
Lugar de procedencia	Capital	23	(14.56)
	Interior	135	(85.44)
	Ninguna	12	(7.59)
<b>Escolaridad</b>	Primaria	66	(41.77)
	Secundaria	24	(15.19)
	Diversificado	33	(20.89)
	Universitario	23	(14.56)
Años* de tratamiento con imatinib (rango)		4 (0.1 - 16)	
Dosis diaria de imatinib (mg)	300	20	(12.66)
	400	115	(72.78)
	600	16	(10.13)
	800	7	(4.43)

\* Mediana

En relación a respuesta durante el primer año de tratamiento de los pacientes en el estudio, se excluyeron a 67 de ellos, ya que no presentaron porcentaje de copias de BCR-ABL al inicio del tratamiento, debido a que aún no se realizaba dicho estudio en el hospital, sin embargo, se obtuvo la información de 91 pacientes que si tenían mediciones en el primer año de tratamiento, observando que el 89% de los pacientes que tenían una dosis diaria de 400mg y un tiempo mínimo de 6 meses de tratamiento con Imatinib, tuvieron mayor respuesta óptima, no así aquellos con 3 o 12 meses de tratamiento, en el que se tiene menor porcentaje de respuesta.

**Tabla 2. Características generales y respuesta óptima al tratamiento con imatinib en el primer año de tratamiento.**

Características		Tiempo de Tratamiento		
		3 meses n = 91 (%)	6 meses n = 91 (%)	12 meses n = 91 (%)
Edad* (años)		46	57	40
<b>Sexo</b>	Femenino	36 (39.5)	36 (39.5)	36 (39.5)
	Masculino	55 (60.5)	55 (60.5)	55 (60.5)
<b>Lugar de Procedencia</b>	Capital	26 (28.5)	26 (28.5)	36 (28.5)
	Interior	65 (71.5)	65 (71.5)	65 (71.5)
<b>Dosis diaria de Tratamiento (mg)</b>	300	4 (4.3)	1 (1)	9 (8.8)
	400	88 (95.7)	81 (89)	72 (80.2)
	600	0	9 (10)	10 (11)
<b>Respuesta Optima</b>	800	0	0	0
	Si	36 (40)	81 (89)	32 (35)
	No	55 (60)	10 (11)	59 (65)

\*Mediana. Número Total de pacientes = 91.



Tomando el total de la población 158 pacientes, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, se tomó el último recuento de BCR.ABL y siguiendo las pautas ya establecidas, se obtuvo un 51.27% (n = 81) de respuesta óptima al tratamiento con Imatinib. Al relacionar las características con la respuesta al tratamiento, la edad de los que respondieron al tratamiento fue de 49 años y los que no respondieron de 41 (p = 0.004); los pacientes que presentaron respuesta al tratamiento tenían un año más de tratamiento que los que no tuvieron respuesta (p = 0.048); en las demás características no se encontró diferencia estadística significativa

**Tabla 3. Características generales y respuesta óptima al Imatinib**

Características		Respuesta óptima n=158 (%)		Valor p
		Sí n = 81 (51.2)	No n = 77 (48.8)	
Edad* en años		49	41	0.004
Sexo	Femenino	44 (54.32)	37 (45.68)	0.524
	Masculino	37 (48.05)	40 (51.95)	
Lugar de procedencia	Capital	24 (64.86)	13 (35.14)	0.063
	Interior	57 (47.11)	64 (52.89)	
	Ninguna	5 (41.67)	7 (58.33)	
Escolaridad	Primaria	34 (51.52)	32 (48.48)	0.904
	Secundaria	14 (58.33)	10 (41.67)	
	Diversificado	17 (51.51)	16 (48.48)	
Años* de tratamiento con imatinib	Universitario	11 (47.83)	12 (52.17)	0.048
	300	4	3	
Dosis diaria de imatinib (mg)	300	13 (65)	7 (35)	0.052
	400	62 (53.91)	53 (46.09)	
	600	4 (25)	12 (75)	
	800	2 (28.57)	5 (71.43)	

\* Mediana

## VI. Discusión y Análisis

En esta investigación se encontró que la respuesta óptima al tratamiento con Imatinib fue del 51.27%, y las posibles características asociadas a la respuesta de este, estuvo edad de los pacientes y al tiempo que tenían de recibir su tratamiento. La importancia principal de este estudio es tener nuestra propia referencia de respuesta óptima en cuanto a este tratamiento de terapia blanco.

En cuanto a la respuesta óptima a la terapia blanco con Imatinib en pacientes con LMC nos remontamos al año 2001 que se tiene la primera referencia en cuanto a esta molécula en ese entonces llamada STI571, sin embargo en ese entonces no se hacía determinación molecular, únicamente hematológica y citogenética, en ese estudio de Brian J. Druker et. al. (2001) se tuvo una respuesta óptima a nivel hematológico del 98% y citogenético del 53.7%, esto en un tiempo de 10 meses, datos de la respuesta citogenética similar a este estudio pero no comparables ya que no es la misma unidad de medida, sin embargo si mencionan dosis similares a las utilizadas actualmente, en ese estudio el porcentaje de respuesta óptima va en relación a 300mg o más de Imatinib al día. (17) Un año posterior, en el 2002, Hagop Kantankian et. al. desarrollaron la fase dos del estudio de la molécula STI571, evaluando la respuesta óptima, sin embargo no comparable con nuestro estudio ya que continuaba sin evaluarse como unidad de medida la respuesta molecular; se mencionan un 95% de respuesta hematológica completa y un 60% de respuesta citogenética mayor, similar al estudio inicial. (18) Se publica la primera guía práctica para manejo de pacientes con LMC con Imatinib, Micheael W.N. Deininger et. al. (2003) mencionan una respuesta hematológica completa cerca del 100% y una respuesta citogenética mayor negativa menos del 25% a los 18 meses de tratamiento (19), nuevamente datos no comparables con el presente estudio por la unidad de análisis. En el año 2004 se tiene el primer estudio en donde ya mencionan la respuesta molecular mayor a través de detección de transcritos BCR-ABL; en ese estudio realizado en el MD Anderson, se manejó una dosis de 400mg dos veces al día y se definió una respuesta molecular mayor como un recuento de copias BCR-ABL/ABL < 0.05%, entre los resultados se menciona un porcentaje de respuesta óptima según molecular del 63%, estudio poco comparable con el presente por tener un porcentaje de copias muy bajo como una respuesta óptima, sin embargo habría que tomar variables como el tiempo de seguimiento y la dosis utilizada. (20) En el año 2009 se da a conocer el estudio IRIS, el estudio más grande e importante del Imatinib, 8 años de seguimiento de pacientes con dicha

molécula, evaluando varios aspectos entre ellos la respuesta molecular mayor definida en este estudio como un recuento BCR-ABL < 0.1%, se menciona una respuesta óptima según este parámetro de 86%, esto a los 12 meses del seguimiento, con una sobrevida a los 8 años de incluso 81% libre de crisis blásticas y fases agudas. (21) En el estudio TOPS en el 2010 se menciona una respuesta óptima según el recuento molecular definido en el estudio como un recuento BCR-ABL < 0.1%; de 46% con una dosis de 800mg/día y del 40% con dosis de 400mg/día, esto a los 12 meses de seguimiento. (22) En el estudio del grupo PETHEMA del 2010, se menciona una respuesta óptima utilizando el recuento molecular, del 82%, en 3 años de seguimiento, sin embargo resaltar que este estudio no es comparable puesto que durante el tiempo tuvo intervenciones durante el tratamiento que en nuestro estudio no se tomaron en cuenta (23). Otros dos estudios del 2010 en que comparan el Imatinib con Nilotinib y con terapia combinada con interferón, indican respuestas óptimas moleculares al año de 22% (24) y 14% (25) respectivamente. En el 2014 el estudio SWOG S0325 demuestra una respuesta óptima al año con 400mg/día de 36% y con 800mg/día de 53%. (26) Por ultimo en el estudio más reciente Marzo 2017, parte del seguimiento del estudio IRIS, se dio seguimiento promedio a 10 años de pacientes con Imatinib, demostrando una sobrevida libre de crisis blástica y fases agudas del 92.1% y una respuesta óptima molecular de 93.1%. (27) Como se revisó existen porcentajes muy variables y todos son de carácter internacional, basándonos en estudios a nivel nacional con características similares al presente estudio, únicamente se encontró uno, datos de tres instituciones una respuesta optima del 40%, sin embargo el método es diferente ya que subdividieron la falla en respuesta subóptima y en falla como tal. (5)

Dentro de los objetivos secundarios se tenía las posibles causas asociadas a una falla y entre estas se tiene el poco tiempo de tratamiento y la edad, pacientes más jóvenes menos respuesta al tratamiento, no hay estudios que evalúen estas variables respecto a la respuesta óptima o a la falla de la molécula, sin embargo se puede mencionar estudios como el IRIS, TOPS, el del grupo PETHEMA y el ultimo de seguimiento del estudio IRIS, realizado en Marzo 2017 en que se encuentra porcentajes de respuesta óptima altos y la característica de estos estudios es que son de tiempo se seguimientos largos, equivalentes a años de tratamiento mayores incluso a dos años, lo cual podría corresponder a los hallazgos de nuestro estudio. (21) (22) (23) (27) Por otro lado se menciona en toda la literatura que la principal causa de resistencia a los inhibidores de tirokin kinasa son las mutaciones, primer estudio sobre esto publicado dos años después de los primeros estudios de la molécula, en

el año 2003, en el que tomaron pacientes en todas las fases que en ese entonces los trataban a todos con Imatinib, fase aguda, blástica y crónica, se encontró en 27 pacientes, un total de 70 diferentes mutaciones, determinando que la presencia de estos se asociaba a resistencia adquirida al medicamento y a mal pronóstico, (28) respecto a esto en el 2006 ya refieren realizar detección de mutaciones como parte del seguimiento de pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirokin kinasa. (29) En el 2007 se comienza a mencionar mutaciones específicas, en este caso la sobreexpresión de K562Dox como causa de resistencia al Glivec. (30) Otro gen determinado que sus deleciones y/o mutaciones pueden ser determinantes en tumores mieloides es el TET2 estudio realizado en el 2009, (31) al igual que mutaciones, hay un estudio que determina las aberraciones citogenéticas como factor pronostico, concluyendo que estas tienen un impacto negativo en la sobrevida, entre las causas por menor respuesta molecular mayor y progresión a fases blásticas y agudas. (32) En nuestro país hay un único estudio que busco estas mutaciones en pacientes con LMC tratados con Imatinib, encontrando 3 y la más frecuente fue T315I. (5) Lo anterior no fue parte de lo que estudiamos pero es lo más importante como causa determinante en la respuesta de los pacientes con esta patología.

Otro factor que puede ser determinante en cuanto al porcentaje de pacientes con respuesta óptima o fallida a nivel molecular, al tratamiento con inhibidores de tirokin kinasa, es la adherencia al medicamento (33) (34) situación que se estudio en la tesis de Aceituno y De la Cruz, con la misma población estudiada en el presente estudio, encontrando que el 50.40% de los pacientes No es adherente al tratamiento con Imatinib, siendo un factor importante a tomar en cuenta como causa de la baja respuesta óptima encontrada en este estudio.

## 6.1. Conclusiones

- 6.1.1 La respuesta óptima al tratamiento con Imatinib fue del 51.27%.
- 6.1.2 La respuesta óptima al tratamiento con Imatinib fue mayor en las pacientes femeninas que los pacientes masculinos.
- 6.1.3 La edad y el tiempo de tratamiento es un factor importante para lograr una respuesta óptima al tratamiento con Imatinib.

## 6.2. Recomendaciones

- 6.2.1 Realizar estudios en otros hospitales para evaluar una respuesta a nivel nacional.
- 6.2.2 Buscar causas específicas de la falla al tratamiento con Imatinib realizando estudios con dichos objetivos.
- 6.2.3 Realizar estudios similares en distintos momentos dando un seguimiento a estos pacientes, para buscar soluciones a posibles causas de una falla terapéutica y mejorar la respuesta óptima al mismo.
- 6.2.4 Incentivar a las autoridades del estado con el presente estudio para implementar e incorporar el tratamiento con Imatinib en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, así como también que se tenga la disponibilidad de contar con tratamiento de segunda línea para este tipo de pacientes

## VII. Referencias Bibliográficas

1. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2002;2002(1):111–35. Available from: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/2002/1/111%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.111>
2. Louis J. DeGennaro P. Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. New York: Neil P. Shah, MD, PhD; 2014. p. 5–41. Available from: <http://www.ils.org/someday-is-today>
3. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2012 Oct;23 Suppl 7(SUPPL. 7):vii72-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997458>
4. Saul G. Remodelación de la unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt [Internet]. Hospital Roosevelt. Guatemala: MSPAS; 2016. p. 1. Available from: <http://www.hospitalroosevelt.gob.gt/hr/6-mil-300-pacientes-son-atendidos-en-la-unidad-de-hemato-oncologia-del-hospital-roosevelt/>
5. Meléndez CC. Detección de Mutaciones en el gen Quimerico BCR-ABLc, como causa de resistencia al tratamiento con Imatinib; en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica [Internet]. Vol. 1, Dirección General de Investigación DIGI-USAC. Universidad de San Carlos; 2014. Available from: <http://digi.usac.edu.gt/bvirtual/informes/puiis/INF-2014-26.pdf>
6. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 May;89(5):547–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729196>
7. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):258–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17933034>
8. Armas SRCL de. Sembrando la Semilla de Esperanza [Internet]. Asociación de Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica PH+ - ASOPALEU; 2004. p. 1–6. Available from: <http://asopaleu.blogspot.com/>
9. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Lloveras N, Marcos-Gragera R. Population-based incidence of myeloid malignancies: fifteen years of epidemiological data in the province of Girona, Spain. *Haematologica* [Internet]. 2013 Aug;98(8):e95-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812933>

10. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2011 Aug;86(8):677–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21761433>
11. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* [Internet]. 2008 Apr;13(4):424–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448557>
12. Anand MS, Varma N, Varma S, Rana KS, Malhotra P. Cytogenetic & molecular analyses in adult chronic myelogenous leukaemia patients in north India. *Indian J Med Res* [Internet]. 2012;135(January):42–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382182>
13. Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson C a, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia* [Internet]. 2013 Jul;27(7):1504–10. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23531518&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/doi/10.1038/leu.2013.88>
14. Hagop M. Kantarjian, Albert Deisseroth, Razelle Kurzrock, Zeev Estrov and MT, C. Chronic Myelogenous Leukemia: A Concise Update By. *Blood J* [Internet]. 1993;82:691–703. Available from: <http://www.bloodjournal.org/?sso-checked=true>
15. Adès L, Sekeres MA, Wolfromm A, Teichman ML, Tiu R V., Itzykson R, et al. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res* [Internet]. 2013 Jun;37(6):609–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.01.004>
16. Koreth J, Pidala J, Perez WS, Deeg HJ, Garcia-Manero G, Malcovati L, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jul 20;31(21):2662–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797000>
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Apr 5;344(14):1031–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287972>
18. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 28;346(9):645–52.



Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011573>

19. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Apr 15;21(8):1637–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668652>
20. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2004 Apr 15;103(8):2873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070658>
21. O'Dwyer M. First-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2010 Feb;1(1):15–22. Available from: [/pmc/articles/PMC3573384/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3573384/?report=abstract)
22. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim D-W, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 20;28(3):424–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008622>
23. Cervantes F, López-Garrido P, Montero M-I, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda J-C, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica* [Internet]. 2010;95(8):1317–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2913080&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jun 17;362(24):2251–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402121>
25. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dec 23;363(26):2511–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1004095>
26. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed

- chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Jan;164(2):223–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383843>
27. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(10):917–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609324>
  28. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003;102(1):276–83.
  29. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28–37.
  30. Lima RT, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Overcoming K562Dox resistance to STI571 ( Gleevec ) by downregulation of P-gp expression using siRNAs. *Cancer Ther* [Internet]. 2007;5:67–76. Available from: [http://cancer-therapy.org/CT/v5/A/08.\\_Lima\\_et\\_al,\\_67-76.pdf](http://cancer-therapy.org/CT/v5/A/08._Lima_et_al,_67-76.pdf)
  31. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Massé A, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 May 28;360(22):2289–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474426>
  32. Fabarius A, Haferlach T, Hochhaus A, Muller M C, Hanfstein B, Gohring G, et al. Impact of balanced or unbalanced karyotype at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation from 1346 patients of the randomized CML study IV. *Blood*. 2016;118(26):6760–9.
  33. Chen T-C, Chen L-C, Huang Y-B, Chang C-S, Chen T-C, Huang ÁY-B, et al. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. *Int J Clin Pharm*. 2014;36:172–81.
  34. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381–8.

VIII. Anexo No. 1

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

Estudio: "Respuesta óptima al tratamiento con imatinib en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica"

Nombre del Recolector de Datos \_\_\_\_\_

**Datos de Paciente**

✓ No. Expediente clínico: \_\_\_\_\_

✓ Edad: \_\_\_\_\_ años

✓ Sexo:  Femenino  
 Masculino

✓ Lugar de Procedencia: \_\_\_\_\_

✓ Escolaridad: \_\_\_\_\_

Metropolitana	Norte	Nororiental	Suroriental
Guatemala	Alta Verapaz Baja Verapaz	Chiquimula El Progreso Izabal Zacapa	Jutiapa Jalapa Santa Rosa

Región Metropolitana

Región Norte

Región Nororiental

Región Suroriental

Central	Suroccidental	Noroccidental	Petén
Chimaltenango Sacatepéquez Escuintla	Quetzaltenango Retalhuleu San Marcos Suchitepéquez Sololá Totonicapán	Huehuetenango Quiché	Petén

Región Central

Región Suroccidental

Región Noroccidental

Región Petén

**Datos del tratamiento**

✓ Tiempo de Diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica: \_\_\_\_\_

✓ Tiempo de tratamiento: \_\_\_\_\_

✓ Dosis actual de imatinib: \_\_\_\_\_

✓ Porcentaje de copias BCR-ABL: \_\_\_\_\_

Respuesta Óptima:  Sí  
 No

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.