



Acceso abierto

Citación

Rodríguez V. et. al. Leucemia mieloide crónica refractaria y su respuesta al tratamiento
Revista científica INSPILIP V. (3),
Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Dr. Jhony Real Cotto

mail: jreal_cotto@hotmail.com

Fecha de ingreso: 27/03/2019

Fecha de aprobación: 29/09/2019

Fecha de publicación: 01/01/2020

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, DIS, Medio Ambiente, entre otros. Además la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Artículo original:

Leucemia mieloide crónica refractaria y su respuesta al tratamiento

Chronic refractory myeloid leukemia and response to treatment

Rodríguez-Matías Venus Alexandra ¹; Lozano-Rodríguez Carlos Alfredo ¹; Real-Cotto Jhony Joe ²; Quinto-Briones Rina Mariuxi ²; Tanca-Campozano Juan Pablo ²; Jaramillo-Feijoo Leyda Elizabeth ²

¹Facultad de Medicina,
Universidad de Guayaquil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8069-0501>

1.- Facultad de Medicina,
Universidad de Guayaquil
Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social “Teodoro Maldonado Carbo”
Guayaquil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7537-4339>

2.-Departamento de Gestión de la Información y Productividad, SOLCA -Guayaquil
Universidad de Guayaquil
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4132-3792>

2.- Departamento de Gestión de la Información y Productividad, SOLCA -Guayaquil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1795-1887>

2.- Dirección de Registro de Tumores, SOLCA -
Guayaquil ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8111-9836>

2.- Departamento de Gestión de la Información y Productividad, SOLCA -Guayaquil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0298-7622>

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (JR, VR), diseño del estudio (RQ, LJ), recolección de datos (VR, CL), análisis de datos (JR, VR, LJ), redacción del borrador y redacción del artículo (JR, JT, LJ).

Resumen

Introducción. La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa, asociada a una translocación del cromosoma Filadelfia, resultando un producto oncogénico único el BCR-ABL1 con actividad tirosina cinasa; teniendo varias fases la enfermedad. **Objetivo.** - Determinar la respuesta molecular al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación, en pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria, atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. **Métodos.**

Estudio observacional, analítico, en pacientes con esta patología oncológica, desde enero 2013 a diciembre 2017. Con una muestra de 31 refractarios a la primera generación de tratamiento que recibieron segunda generación; clasificados en 4 grupos de tratamiento, realizándose seguimiento para evaluar la respuesta molecular posterior a la segunda generación; y efectividad del mismo utilizando la prueba estadística McNemar. **Resultados.** El 67,7 % era masculino; la edad promedio fue 50 años (87 %); riesgo alto e intermedio fue 41,9 %. El grupo 1 que recibieron imatinib y nilotinib tuvo una respuesta al tratamiento entre óptima y subóptima (61,9 %). Del grupo 2 que recibieron nilotinib e imatinib, presentó falla. Grupo 3 y 4 presentaron respuesta entre óptima y subóptima el 100 %. La prueba estadística McNemar expresó que la proporción de pacientes a la primera generación de tratamiento con imatinib mejoraron con el nilotinib como segunda

generación de tratamiento.

Conclusiones. Del tratamiento de primera y segunda generación en las con leucemia mieloide crónica refractaria se obtuvo mayor eficacia en el Grupo 1 que recibió imatinib / nilotinib con respuesta molecular óptima y subóptima, presentando falla en uno de cada tres pacientes.

Palabras clave:

Leucemia mieloide, refractaria, tratamiento.

Abstract

Introduction. *Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm, associated with Philadelphia chromosome translocation resulting in a unique oncogenic product BCR-ABL1 with tyrosine kinase activity; having the disease several phases. Objective. Determine molecular response with first- and second-generation treatment tyrosine kinase inhibitors in patients*

with refractory chronic myeloid leukemia, of Teodoro Maldonado Carbo Hospital. **Methods.** Observational, analytical study in patients with refractory chronic myeloid leukemia, during 2013 to 2017. Sample size of 31 patients refractory to first generation treatment that received second generation; classified into 4 treatment groups, followed up to evaluate molecular response after second generation treatment; and the effectiveness was measured using the McNemar statistical test. **Results.** 67,7 % were males; average age was 50 years (87 %); High and intermediate risk was 41,9 %. Group 1 that received imatinib and nilotinib had a response between optimal and suboptimal (61,9 %). Group 2 who received nilotinib and imatinib, presented failure. Group 3 and 4 had a response between optimal and suboptimal 100 %. The statistical test McNemar, expressed the proportion of patients with first generation treatment

with Imatinib improved with nilotinib as second generation of treatment. **Conclusions.** From the first- and second-generation treatment in refractory CML, greater efficacy was obtained in Group 1, who received imatinib / nilotinib with optimal and suboptimal molecular response, presenting failure in one out of every three patients.

Keywords:

Myeloid leukemia, refractory, treatment.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es considerada como una neoplasia mieloproliferativa, un trastorno clonal asociado a translocación del cromosoma Philadelphia resultando un producto oncogénico único el BCR-ABL1 con actividad tirosina cinasa; por lo que esta enfermedad tiene varias fases y una de ellas es la crónica que se produce de forma directa de la actividad del BCR-

ABL1. ⁽¹⁾ ⁽²⁾ Siendo su incidencia más frecuente entre 57 a 60 años, con una relación de 1,2 -1,7 hombre/mujer; y su prevalencia de 10-12 por 100.000 habitantes que ha tenido un aumento constante. ⁽³⁾ A nivel mundial la incidencia promedio es de 0,6 a 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. ⁽⁴⁾

Esta enfermedad al encontrarse en una fase crónica tiene un pronóstico favorable en comparación con las otras fases, ameritando un manejo correcto, pero si la terapéutica no es adecuada conlleva a complicaciones. ⁽⁵⁾ Por lo que la determinación de la respuesta a los diversos esquemas de quimioterapia, mediante estudios de biología molecular, permiten modificar las dosis con esquemas de primera generación y el cambio a segunda generación, ofreciendo un tratamiento adecuado. Esta se monitorea a través de la técnica molecular de las transcriptasas de BCR-ABL1 para evaluar la respuesta a los

⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾
Inhibidores de la Tirosina Kinasa (por su abreviatura en inglés TKIs), incluido los fracasos al tratamiento.

Los expertos de LeukemiaNet de Europa, América y Asia realizaron una revisión y actualizaciones de las recomendaciones del 2009, en donde el tratamiento inicial con imatinib, nilotinib o dasatinib y la evaluación de la respuesta es con la PCR cuantitativa real estandarizada o citogenética a los 3, 6 y 12 meses. ⁽⁹⁾

Los pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria en el Ecuador son un problema, ya que se desconoce de un estudio que permita determinar la importancia de la respuesta al tratamiento con los TKIs de primera y segunda generación. Siendo el objetivo de esta investigación, determinar la respuesta molecular al tratamiento con TKIs de primera y segunda generación, en pacientes con LMC, atendidos en el

Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

Métodos

Este estudio fue observacional de tipo descriptivo analítico, en pacientes atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, durante el periodo enero 2013 a diciembre 2017. De una población de 109 diagnosticados con LMC, se identificó a pacientes refractarios con la primera generación de tratamiento, siendo 31 pacientes refractarios quienes recibieron tratamiento de segunda generación, y a estos se les realizó seguimiento para evaluar la respuesta molecular posterior al tratamiento de segunda generación, utilizando en todos ellos, la técnica prueba de PCR con la transcripción del gen BCR/ABL1 en tiempo real en muestra de sangre periférica expresado en el valor estándar internacional.

Se clasificó a los pacientes refractarios en 4 grupos según el tratamiento recibido, así se tiene que el grupo 1: recibió imatinib como primera generación y por refractariedad nilotinib como segunda generación; el grupo 2 recibió nilotinib como primera generación y por refractariedad imatinib como segunda generación; el grupo 3 recibió imatinib como primera generación y dosis aumentada como segunda generación; y el grupo 4 recibió nilotinib como primera generación y dosis aumentada como segunda generación; en la que se comparó la respuesta de la segunda generación de tratamiento, dado que fueron refractarios con la primera generación de tratamiento. Se excluyeron pacientes que no recibieron tratamiento con TKIs, en fase acelerada, menores de 25 años y mayores de 85 años y pacientes que no fueron refractarios. Se realizó la puntuación Sokal, que es un índice y se calcula el diagnóstico a partir de la

siguiente fórmula matemática: $[(0,0116 \times (\text{edad} - 43,4)) + (0,0345 / (\text{tamaño del bazo} - 7,51)) + 0,188 \times (\text{plaquetas}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blastos en SP} - 2,1)$].⁽¹⁰⁾ Desde 1984 ya se mencionaba la importancia pronóstica al momento del diagnóstico, donde se inició la utilización de la fórmula cuyo resultado clasifica al paciente en uno de los tres grupos de riesgo⁽¹¹⁾ (Cuadro 1).

Cuadro 1: Puntuación Sokal

Sokal:	Puntuación
Riesgo bajo	< 0.8
Riesgo intermedio	0.8 - 1.2
Riesgo alto	> 1.2

Esta fue desarrollada para predecir la probabilidad de progresión de la enfermedad y lograr una respuesta óptima a imatinib. Esta consiste en un valor numérico que se calcula a partir de una ecuación, la que toma cuatro factores como referencia al momento del diagnóstico: el porcentaje de blastos en sangre periférica, recuento de plaquetas, el tamaño del bazo y la edad del paciente.

(1) (9)

La función del valor numérico se dividió a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, según el porcentaje de progresión, con supervivencia media de 5, 4, y 3 años, respectivamente. Existen otras variables consideradas como factores pronósticos como son la hemoglobina y el recuento de glóbulos blancos al diagnóstico.

El análisis estadístico descriptivo comprende el cálculo de la media para las variables cuantitativas y tablas de frecuencia para las variables de tipo cualitativo. Posteriormente, para el análisis inferencial una vez clasificado los 4 grupos se construyeron tablas de contingencia con las variables respuesta al tratamiento al final de la primera generación de tratamiento y la respuesta al final de la segunda generación de tratamiento, así como la comparación entre ambas según los grupos de tratamiento e identificar el porcentaje que mejoró en cada grupo. Además, se

aplicó la prueba estadística McNemar que es utilizada para evaluar la efectividad de un determinado "tratamiento" que induce un cambio en la respuesta de los elementos sometidos al mismo, y es aplicable a los diseños del tipo "antes-después" en los que cada elemento actúa como su propio control, es así que los resultados deben mostrarse en una tabla 2x2; es decir, que permite medir una misma característica para cada paciente del estudio y compararlas en dos momentos diferentes, si son iguales o si por el contrario, se produce algún cambio significativo. Se calculó el valor p para medir si las diferencias encontradas en las respuestas al tratamiento de los 4 grupos son estadísticamente significativas. Se consideró significancia estadística un valor $p < 0,05$. Todos los cálculos mencionados serán realizados en el programa SPSS versión 22.0, así como las gráficas ilustrativas relacionadas.

Este estudio tuvo como base la revisión de historias clínicas de los pacientes en el sistema AS400 de información del Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Teodoro Maldonado Carbo para la recolección de información, por lo que se solicitó y contó con la autorización de los directivos y responsables de los distintos departamentos como Estadísticas, Investigación Científica, Hematología. Cabe mencionar, que no se tomaron nombres o referencia alguna de las personas involucradas en esta investigación.

Resultados**Cuadro 2. Características demográficas y clínicas de pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria**

Características		N.º	%
Total		31	100
Sexo	Femenino	10	32,2
	Masculino	21	67,8
Grupo etario	20-39	10	32,2
	40-59	14	45,2
	60 y +	7	22,6
Fase de diagnóstico	Crisis blástica	4	12,9
	Crónica	27	87,1
Sokal	Alto	13	41,9
	Bajo	5	16,2
	Intermedio	13	41,9
Vivo o fallecido	Fallecido	3	9,7
	Vivo	28	90,3

Fuente: Hoja de recolección de datos

En la Cuadro 2, se muestra que el 67,7 % de los pacientes es de sexo masculino; la edad promedio fue de 50 años de edad, siendo el grupo etario de 40 a 59 años el más frecuente con un 45,2 %; En fase crónica se encontraron 27 pacientes (87,1 %) y en fase de crisis blástica 4 pacientes (12,9 %); según los criterios del Sokal, el 41,9 % de pacientes fue

clasificado con riesgo alto, el 41,9 % con riesgo intermedio y un 16,1 % con riesgo bajo; un 10 % de pacientes falleció.

Cuadro 3. Clasificación de pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria con segunda generación de tratamiento

Grupo	N.º	%
Imatinib/nilotinib	21	67,7
Nilotinib/imatinib	1	3,2
Imatinib 400mg/imatinib 600 mg	7	22,6
Nilotinib 600mg/nilotinib 800mg	2	6,5
Total	31	100,0

Fuente: Hoja de datos de recolección de datos

En el Cuadro 3 se muestra el porcentaje de pacientes clasificados de acuerdo con la combinación de tratamiento recibido, del cual el grupo que recibió imatinib/nilotinib fue el de mayor porcentaje.

Cuadro 4. Diferencias en la respuesta al tratamiento de segunda generación en pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria

Grupo de tratamiento		Respuesta al tratamiento			Total
		FALLA/ FALLA	FALLA O SUBÓPTIMA/ÓP TIMA	FALLA/ SUBÓPTIMA	
Imatinib/ nilotinib	N.º	8	10	3	21
	%	38,1 %	47,6 %	14,3 %	100,0 %
Nilotinib/ imatinib	N.º	1	0	0	1
	%	100,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %
Imatinib 400mg/ Imatinib 600 mg	No.	0	2	5	7
	%	0,0 %	28,6 %	71,4 %	100,0 %
Nilotinib 600mg/ Nilotinib 800mg	No.	0	2	0	2
	%	0,0 %	100,0 %	0,0 %	100,0 %
Total	No.	9	14	8	31
	%	29,0 %	45,2 %	25,8 %	100,0 %

% dentro de grupo

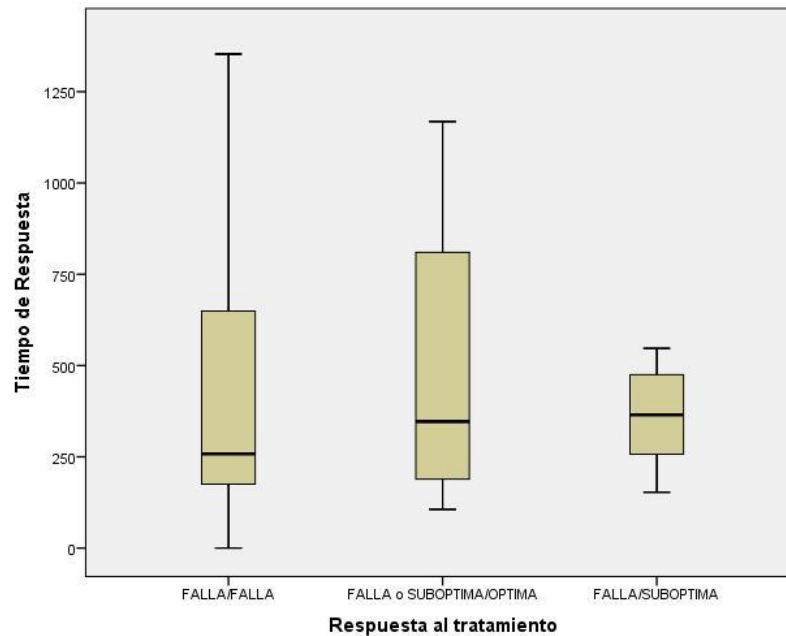
Fuente: Hoja de recolección de datos En

la respuesta al tratamiento de segunda generación de pacientes con LMC refractaria según grupo de tratamiento, en general, el 71 % (22 pacientes) presentó respuesta entre óptima y subóptima luego de recibir la segunda generación de tratamiento y un 29 % (9

pacientes) falla. Se observó del total de pacientes que el 68 % recibió imatinib y nilotinib como 1ª y 2ª generación de tratamiento respectivamente, de los cuales el 61,9 % presentó una respuesta al tratamiento entre óptima y subóptima y un 38,1 % fue falla; en el grupo que

recibió nilotinib e imatinib, el único paciente en este grupo presentó falla. En los demás grupos de pacientes se obtuvo

el mayor porcentaje de respuestas entre óptima y subóptima (Cuadro 4).



Fuente: Hoja de datos de recolección de datos.


Gráfico 1. Diagrama de cajas de la variable tiempo de respuesta de segunda generación de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica refractaria

En el diagrama de cajas se observa la mediana que corresponde al 50 % central de las observaciones según el tiempo de respuesta al tratamiento, obteniéndose que los pacientes que tuvieron respuesta


óptima su mediana fue de 51 días y el 50 % central de los datos se encuentran entre 40 a 61 días; los pacientes que presentaron respuesta subóptima, la mediana fue de 46 días y el 50 % central de los datos está entre 38 a 57 días; y en los pacientes que continuaron refractarios, la mediana fue de 47 días y el 50 % central de los datos está entre 38 a 60 días (Gráfico 1).

Cuadro 5. Tabla de contingencia en pacientes con LMC refractaria: valoración de la respuesta al final de la 1.^a y 2.^a generación de tratamiento. Prueba de McNemar

Grupo de tratamiento				Respuesta 2 ^a generación		Total	
				FALLA	ÓPTIMA /SUBÓPTIMA		
Imatinib/ nilotinib	Respuesta 1. ^a generación	FALLA	N.º	8	11	19	
			% respuesta 1. ^a generación	42,1 %	57,9 %	100,0 %	
		SUBÓPTIMA	N.º	0	2	2	
			% respuesta 1. ^a generación	0,0 %	100,0 %	100,0 %	
	Total			N.º	8	13	21
				% respuesta 1. ^a generación	38,1 %	61,9 %	100,0 %
Nilotinib / imatinib	Respuesta 1. ^a generación	FALLA	No.	1		1	
			% respuesta 1. ^a generación	100,0 %		100,0 %	



	Total		N.º	1		1
			% respuesta 1.ª generación	100,0 %		100,0 %
Imatinib 400mg/ Imatinib 600 mg	Respuesta 1.ª generación	FALLA	No.		7	7
			% respuesta 1.ª generación		100,0 %	100,0 %
	Total		N.º		7	7
			% respuesta 1.ª generación		100,0 %	100,0 %
Nilotinib 600mg/ Nilotinib 800mg	Respuesta 1.ª generación	FALLA	No.		1	1
			% respuesta 1.ª generación		100,0 %	100,0 %
		SUBÓPTIMA	No.		1	1
			% respuesta		100,0 %	100,0 %



			1. ^a generación			
	Total		No.		2	2
			% respuesta 1. ^a generación		100,0 %	100,0 %
Total	Respuesta	FALLA	N.º	9	19	28
	1.^a generación		% respuesta 1era. generación	32,1 %	67,9 %	100,0 %
		SUBÓPTIMA	N.º	0	3	3
			% respuesta 1. ^a generación	0,0 %	100,0 %	100,0 %
	Total		N.º	9	22	31
			% respuesta 1. ^a generación	29,0 %	71,0 %	100,0 %


Resultados de la prueba estadística McNemar

Prueba de McNemar		
Grupo de tratamiento	N.º casos	valor p
Imatinib/nilotinib	21	,001 ^a
Nilotinib/imatinib	1	
Imatinib 400mg/imatinib 600 mg	7	
Nilotinib 600mg/nilotinib 800mg	2	
Total	31	,000^a

En el Cuadro 5 se contrastó la hipótesis, el tratamiento de segunda generación induce cambios significativos para una respuesta óptima o subóptima en pacientes con LMC refractarios a la primera generación de tratamiento.

La prueba estadística McNemar se aplicó en el grupo 1 donde se obtuvo una respuesta al final de la primera generación de tratamiento con imatinib versus la respuesta significativa al final de la segunda generación de tratamiento con nilotinib. Sin embargo, fue aplicada en los otros grupos de tratamiento del estudio, es decir, en los grupos 2, 3 y 4,

pero los resultados de los pacientes clasificados en estos grupos fueron insuficientes para formar una tabla 2x2, por lo tanto, no pudo ser aplicada dicha prueba estadística.

En los resultados de la prueba estadística McNemar, el valor p asociado al estadístico McNemar 0,001 es menor a 0,05, por lo que al nivel de significancia 0,05 se acepta la hipótesis de investigación, es decir, que la proporción de pacientes con LMC refractaria a la primera generación de tratamiento con imatinib mejoraron su respuesta con el nilotinib como segunda generación de

tratamiento y estas diferencias observadas son estadísticamente significativas.

Discusión

La LMC es una enfermedad causada por un solo gen anormal (al menos en la fase crónica) producto de la translocación t característica de la enfermedad, este gen es el BCR/ABL1. Desde el año 2000, el pronóstico de los pacientes con LMC ha evolucionado, con una supervivencia a 5 años del 90 %, parte de este resultado es la incorporación de TKIs blanco dirigidas al BCR/ABL1 y su impacto. ⁽³⁾

(12)

El estudio analizó un total de 31 pacientes refractarios a la primera generación de tratamiento y quienes recibieron segunda generación de tratamiento. Para evaluar la respuesta molecular posterior al tratamiento de segunda generación, se utilizó la técnica PCR del gen BCR/ABL1 en tiempo real

en muestra de sangre periférica expresado en el valor estándar internacional IS. El 67,7 % de los pacientes fue de sexo masculino; la edad promedio fue 50 años de edad, el 87 % fue en fase crónica; el 41,9 % fue riesgo alto e intermedio respectivamente y un 10 % de pacientes falleció. Los 31 pacientes fueron clasificados en 4 grupos de tratamiento: G1: imatinib/nilotinib, un 67,7 %; G2: nilotinib/imatinib, 3,2 %; G3: imatinib/dosis aumentada imatinib, 22,6 %; y G4: nilotinib/dosis aumentada nilotinib, 6,5 %.

Según la prueba estadística McNemar, se tuvo que la proporción de pacientes con LMC refractaria a la primera generación de tratamiento con imatinib mejoraron en un periodo de seguimiento promedio de 51 días su respuesta con el nilotinib como segunda generación de tratamiento. El nilotinib ha demostrado ser efectivo en pacientes con resistencia a imatinib, previniendo la progresión de

la enfermedad, lo cual fue posible determinarlo con la cuantificación del gen BCR/ABL1 y es de utilidad para determinar la respuesta en el tratamiento.

Los resultados obtenidos esta investigación coinciden a los de un reporte de la investigación efectuada en India, publicada en el año 2013, sobre una revisión de la experiencia en cuanto a la resistencia a los TKIs sobre todo al imatinib; donde utilizaron la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real para cuantificar BCR/ABL, que demuestra la importancia de los monitoreos moleculares para detectar la pérdida de respuesta en etapas tempranas. ⁽¹³⁾

Asimismo, el estudio Lasor, randomizado, multicéntrico, aleatorizado abierto de fase 3 en pacientes con LMC cromosoma Ph +, en fase crónica con respuesta citogenética subóptima al imatinib como tratamiento inicial, el que incluyó 12 países de

América Latina, Europa y Asia. Donde fueron asignados pacientes aleatoriamente con cambio de medicación a nilotinib 400 mg dos veces al día o escalada de dosis de imatinib a 600 mg una vez al día, resultando la probabilidad que se logran mejores respuestas citogenéticas y moleculares al cambiar a nilotinib que con la escalada de dosis de imatinib. ⁽¹⁴⁾

En un estudio sobre la mejoría en la respuesta al tratamiento con imatinib de primera generación en pacientes con LMC que presentaron más del 10 % de relación BCR/ABL a los tres meses realizado en España, esta investigación incluyó 374 pacientes, de los cuales 156 tenían relación molecular, y 46 de estos cambiaron imatinib por nilotinib o dasatinib. Concluyeron que el cambio a TKIs de segunda generación posterior a falla terapéutica mejora la respuesta citogenética del 45 % al 75 % y la respuesta molecular del 15 % al 45 %. ⁽¹⁵⁾

En un estudio en pacientes con LMC en México, que recibieron como tratamiento de primera generación imatinib, de los cuales 3 fueron programados para trasplante, 35 continuaron con imatinib, y 16 (30 %) presentó resistencia primaria y secundaria, iniciaron tratamiento con nilotinib 9 pacientes (2 presentaron respuesta citogenética completa, 2 respuesta molecular mayor y 5 pérdida de respuesta), 7 pacientes fueron tratados con dasatinib (2 presentaron respuesta citogenética completa, 2 respuesta molecular mayor y 4 pérdidas de respuesta al tratamiento) es similar a este estudio, donde los pacientes del grupo 1 que recibieron imatinib y nilotinib como 1.^a y 2.^a generación de tratamiento respectivamente, el 61,9 % tuvo respuesta al tratamiento entre respuesta Molecular óptima y subóptima, y un 38,1 % presentaron falla.⁽¹⁶⁾

Es importante considerar, que existen limitaciones en el estudio en cuanto a la estratificación de los pacientes de acuerdo con sus comorbilidades y riesgo cardiovascular, ya que esto permite poder individualizar el tratamiento de segunda generación. Existe aproximadamente un 33 % de pacientes con LMC que discontinúan el tratamiento con imatinib por resistencia o intolerancia como se indica en el estudio presentado por Molica, Massaro y Breccia en el año 2016.⁽¹⁷⁾

Conclusiones

Este estudio realizó una revisión del tratamiento con TKIs de primera y segunda generación en la LMC refractaria, obteniéndose mayor eficacia en el Grupo 1 que recibió imatinib / nilotinib con respuesta molecular óptima y subóptima, presentando falla en uno de cada tres pacientes. Es de anotar, que se tuvieron diferencias significativas que demuestra la efectividad del nilotinib en



pacientes con resistencia a imatinib, previniendo la progresión de la enfermedad.

Se corrobora la hipótesis planteada en la respuesta en el tratamiento de las LMC refractaria, ya que el de segunda generación induce a cambios significativos para una respuesta óptima y subóptima en estos pacientes determinando una evolución pronostica adecuada.

Bibliografía

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: Tenth edition [Internet]. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2015 [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/devita-hellman-and-rosenbergs-cancer-principles-amp-practice-of-o>
2. Larripa I, Ruiz MS, Gutiérrez M, Bianchini M. Recomendaciones metodológicas para el monitoreo molecular BCR-ABL1 en pacientes con leucemia mieloide crónica por PCR cuantitativa en tiempo real. *Med B Aires*. 2017;77(1).
3. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. abril de 2015;94 Suppl 2:S241-247.
4. Wu B, Liu M, Li T, Lin H, Zhong H. An economic analysis of high-dose imatinib, dasatinib, and nilotinib for imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia in China: A CHEERS-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2017;96(29):e7445.
5. Ramírez C, Lorena N. Respuesta al tratamiento con imatinib frente a nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el Hospital Solca Guayaquil, análisis retrospectivo del año 2010 al 2015 [Internet] [Thesis]. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados; 2016 [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/38004>
6. Branford S. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia-how low can you go? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2 de diciembre de 2016;2016(1):156-63.
7. Yap E, Tumian NR, Azma RZ, Sharifah NA, Salwati S, Hamidah NH, et al. Primary imatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients in a developing country: BCR-ABL kinase domain mutations or BCR-ABL independent mechanisms? *Malays J Pathol*. agosto de 2017;39(2):107-13.
8. Deininger MW. Molecular monitoring in CML and the prospects for treatment-free remissions. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:257-63.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 8 de agosto de 2013;122(6):872-84.
10. Soverini S, De Benedittis C, Castagnetti F, Gugliotta G, Mancini M, Bavaro L, et al. In chronic myeloid leukemia patients on second-line tyrosine kinase inhibitor therapy, deep sequencing of BCR-ABL1

at the time of warning may allow sensitive detection of emerging drug-resistant mutants. *BMC Cancer*. 2 de agosto de 2016;16(1):572.

11. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood*. abril de 1984;63(4):789-99.
12. Arrigoni E, Del Re M, Galimberti S, Restante G, Rofi E, Crucitta S, et al. Concise Review: Chronic Myeloid Leukemia: Stem Cell Niche and Response to Pharmacologic Treatment. *Stem Cells Transl Med*. marzo de 2018;7(3):305-14.
13. Srivastava S, Dutt S. Imatinib mesylate resistance and mutations: An Indian experience. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. julio de 2013;34(3):213-20.
14. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, Lopez JL, Bullorsky E, Shah S, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol*. diciembre de 2016;3(12):e581-91.
15. Casado L-F, García-Gutiérrez J-V, Massagué I, Giraldo P, Pérez-Encinas M, de Paz R, et al. Switching to second-generation tyrosine kinase inhibitor improves the response and outcome of frontline imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia with more than 10 % of BCR-ABL/ABL ratio at 3 months. *Cancer Med*. julio de 2015;4(7):995-1002.
16. Ibarra-Hernández A, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiza A. Response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(3):266-9.
17. Molica M, Massaro F, Breccia M. Second line small molecule therapy options for treating chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. enero de 2017;18(1):57-65.

Conflicto de interés: el autor declara que no tener conflicto de interés y el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

Consentimiento informado: Aprobado por los representantes del Hospital del IESS - Guayaquil.

Fuente de financiamiento: Propio de los autores.