

RESPUESTA A LOS INHIBIDORES DE TIROSIN QUINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Ingrid Noraima Ordóñez Mora, CI 14.048.812. Sexo: Femenino, Email: drainom2009@gmail.com. Telf: 04149103131. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso De Especialización en Hematología

Aidan Alfredo Amador Farfán, CI 17.247.896. Sexo: Masculino, Email: superdraidan@gmail.com. Telf: 04144868685. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso De Especialización en Hematología

Tutor: Mauricio Antonio Salazar Campos, CI 4.010.469. Sexo: Masculino, Email: mauriciosalazar2008@gmail.com. Telf: 04166316605. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. MgSc en Hematología

Resumen

Objetivo: Evaluar la respuesta de inhibidores de tirosin quinasa de segunda generación: Dasatinib y Nilotinib (ITK2G) como tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo donde se compararon las respuestas hematológicas, citogenéticas y moleculares de los ITK2G: Dasatinib y Nilotinib, en primera línea de tratamiento en pacientes con LMC, y si presentan apego al tratamiento. **Resultados:** De un total de 59 pacientes con LMC de Novo, el 40,7% eran mujeres, el 59,3% eran hombres y el 58% eran mayores de 50 años. Se observó una respuesta hematológica del 96% a los 3 meses de tratamiento con ambos ITK. La respuesta citogenética se observó con Nilotinib 96% Vs Dasatinib el 82, %, ambos ITK mostraron citogenética inicial positiva (presencia del cromosoma philadelphia), y a los 6 meses ésta respuesta fue negativa. Al evaluar la respuesta molecular, se pudo observar que los valores de BCR/ABL se reducen con ambos ITK, pero en el grupo (Dasatinib), la reducción en cada trimestre es mayor que la del grupo con el tratamiento con Nilotinib. El apego al tratamiento fue de un 92%. **Conclusiones:** No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Nilotinib y Dasatinib, por lo que, no hay evidencias de superioridad de uno u otro medicamento. Se pudo observar apego al tratamiento por parte de los pacientes.

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, inhibidores de tirosin quinasa, reacción de cadena de polimerasa.

ABSTRACT

RESPONSE TO TIROSIN KINASA INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC MIELOID LEUKEMIA

Objective: To evaluate the response of second generation tyrosine kinase inhibitors: Dasatinib and Nilotinib (ITK2G) as a first line treatment in patients with chronic myeloid leukemia of the Hematology Service of the University Hospital of Caracas

Methods: A descriptive, retrospective study comparing the hematological, cytogenetic and molecular responses of the ITK2G: Dasatinib and Nilotinib, in the first line of treatment in patients with CML, and if they showed attachment to the treatment.

Results: Out of a total of 59 patients with CML de Novo, 40.7% were women, 59.3% were men and 58% were over 50 years. A hematologic response of 96% was observed at 3 months of treatment with both ITKs. The cytogenetic response was observed with Nilotinib 96% Vs Dasatinib 82%, both ITK showed positive initial cytogenetics (presence of the philadelphia chromosome), and at 6 months this response was negative.

When evaluating the molecular response, it was observed that the BCR / ABL values are reduced with both ITK, but in the group (Dasatinib), the reduction in each quarter is higher than in the Nilotinib treatment group, with a 92 % Of adherence to treatment use.

Conclusions: There are no statistically significant differences between the Nilotinib and Dasatinib groups, therefore, there is no evidence of superiority of either drug. Just as there was attachment to the treatment by the patients

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, polymerase chain reaction.

INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, quien planteó que se trataba de una enfermedad infecciosa que causaba hipertrofia en hígado y bazo hasta provocar la muerte. En 1870, Neumann reconoció que las células leucémicas descritas se originaban en la médula ósea (MO) y casi cien años después, en 1960 Nowel y Hungerford describieron que en este padecimiento existía un cromosoma anormal que se presentaba en todos los casos de esta leucemia. No obstante, fue hasta el año 1973 que Janet Rowley describió que el cromosoma anormal era provocado por una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, denominado el cromosoma Philadelphia.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la LMC como: neoplasia mieloproliferativa de una célula madre hematopoyética anómala, que produce la expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una tirosin quinasa única BCR-ABL1 continuamente activa. Esta proteína es producto del gen de fusión resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar a un cromosoma 22 diminuto llamado Philadelphia (Ph+). Es la primera neoplasia en la que se identificó la alteración genética responsable; no es lo habitual en el cáncer que un solo oncogén produzca un proceso neoplásico. La causa de la translocación genética es desconocida, en algunos casos se ha atribuido a factores ambientales, como radiaciones ionizantes o compuestos químicos como derivados del benceno, pero realmente se desconoce el origen. La proliferación exagerada de la línea celular mieloide en la MO se refleja en un aumento de los leucocitos en sangre periférica (SP) en distintos estadios de maduración y con aparente normalidad morfológica.⁽²⁾

Clínicamente según los criterios de la OMS para el 2008, se presenta en tres fases clínicas: fase crónica (FC) en donde se encuentran la mayoría de los pacientes, es de curso indolente, evidenciándose leucocitosis. La segunda fase: acelerada (FA), caracterizada por basofilia mayor del 20% en SP, blastos de 10-19% en SP o MO, esplenomegalia y trombocitopenia, y la fase blástica (FB) donde se evidencian más del 20% de blastos en SP.⁽²⁾

Según las estadísticas sobre cáncer del Centro de Vigilancia Epidemiológica de los Estados Unidos, al finalizar el año 2012, habían 5430 casos nuevos de LMC, con un ligero predominio en varones y 610 muertes por esta enfermedad, en los últimos 34 años⁽³⁾

La innovación del tratamiento (terapia target) trajo consigo la incorporación de los inhibidores de tirosin quinasa (ITK), de 1ra y 2da generación, para el tratamiento de la LMC y se basó en dos hechos fundamentales: a) Provocar la remisión hematológica y citogenética completa de un gran número de pacientes, principalmente aquellos que se encontraban en FC de la enfermedad y b) Presentan un efecto tóxico muy bajo en comparación con el Interferón α (INF α), la radioterapia y la quimioterapia, permitiendo así un cambio en el tratamiento de la LMC.⁽⁴⁾

Planteamiento del problema

Debido a los inconvenientes asociados a la resistencia a Imatinib (ITK1G), se planteó la necesidad de desarrollar nuevos fármacos capaces de actuar con mayor potencia; e incluso sobre algunas de las mutaciones descritas; así como sobre vías de señalización alterna, activada por BCR-ABL. Dichos fármacos fueron denominados ITK de segunda generación (ITK2G): Nilotinib y Dasatinib.

Los ITK2G en primera línea de tratamiento han demostrado ser más eficaces que Imatinib, porque consiguen un aumento en el número de Respuesta Molecular Mayor (RMM) más tempranas y mayores a los 3 meses de inicio del tratamiento, con menos tasas de progresión a FA y FB.^(4,5) En nuestro país no hay estudios sobre dichos ITK, por lo tanto se desconoce la respuesta en primera línea a estos inhibidores en nuestra población. En el Hospital Universitario de Caracas acuden pacientes de toda Venezuela con diagnóstico de LMC, atendidos en el Servicio de Hematología, lo que permite tener una muestra considerable de pacientes con esta patología que son tratados con ITK. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cómo es la respuesta de los ITK2G: Dasatinib y Nilotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas?

Justificación e importancia

Teniendo en cuenta que existe concordancia entre las guías y protocolos de EEUU y Europa en el manejo de la LMC y en vista de explorar alternativas de acción para el manejo de aquellos pacientes que presentan resistencia o intolerancia al Imatinib, aparecen los ITK2G: Dasatinib y Nilotinib, dando mejores resultados en cuanto a la tasa de RMM y en menor tiempo, en las poblaciones estudiadas, siendo utilizadas como primera línea de tratamiento.^(5,6)

A pesar de que el Imatinib es un tratamiento efectivo, algunos pacientes recaen por enfermedad resistente, hasta en el 25% de los casos (debido a la falta de respuesta inicial) al no alcanzar los objetivos del tratamiento: remisión hematológica al tercer mes, algún grado de respuesta citogenética al sexto mes y otros. Entre los mecanismos relacionado con la resistencia están: aumento de la expresión de la quinasa BCR/ABL, la disminución intracelular del Imatinib o por mutaciones en domino BCR/ABL, por lo que las estrategias clínicas sugieren rotar a un ITK2G.^(5,6)

Nilotinib y Dasatinib muestran mayor tasa de respuesta a un plazo de un año, por lo que deben ser considerados como primera elección en el tratamiento de pacientes recién diagnosticados de LMC-Ph+ en FC. Las revisiones actuales sobre el tratamiento de primera línea con ITK en los pacientes con LMC consisten, en cuál de estas últimas “moléculas target” pueden actuar sobre el mayor número de mutaciones presente en la LMC, evitando de esta forma la resistencia al ITK que se desea usar como primera elección en los pacientes recién diagnosticados. Sin embargo, todavía hay limitaciones importantes en las poblaciones con las que estos medicamentos se pueden utilizar, en vista de los efectos secundarios asociados.⁽⁶⁾

Independientemente del ITK2G que se utilice, la adherencia juega un papel primordial, ya que, para garantizar y lograr el mayor éxito posible del tratamiento, se debe orientar al paciente sobre la responsabilidad que adquiere para lograr la remisión de dicha entidad. Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, la trascendencia de esta investigación radica en conocer como es la respuesta: hematológica, molecular y citogenética de los ITK2G conocidos mundialmente para el tratamiento de la LMC en nuestra población, al igual que la adherencia al mismo.

Antecedentes

Desde que apareció la terapia “*target*” con los ITK en la LMC, se han realizado estudios que evalúan la respuesta hematológica, respuesta citogenética completa y la respuesta molecular mayor como parámetros para determinar la eficacia del tratamiento. Inicialmente el estudio IRIS demostró que: el Imatinib resultó ser superior en cuanto a la supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) con respecto al interferón. Posteriormente el estudio DASISION donde se evaluó la respuesta al tratamiento con Dasatinib y el ENESTnd con el Nilotinib demostraron dar una respuesta hematológica más temprana que el Imatinib, innovando el tratamiento de primera línea para la LMC.^(5,6)

El Imatinib, primer inhibidor selectivo de la tirosin quinasa BCR-ABL, ha supuesto una verdadera revolución en el tratamiento de la LMC, consiguiendo unos resultados excelentes en FC de la enfermedad, por lo que más de 10 años ha sido considerado como el tratamiento de primera línea Sin embargo a los 8 años, 45% de los pacientes habían discontinuado el tratamiento (16% por resultados insatisfactorios).⁽⁵⁾

Kantarjian H, et al en el año 2010 realizaron un estudio abierto, multinacional randomizado clínico en fase III DASISION con 519 pacientes con el apoyo de Bristol-Myers Squibb (Dasatinib vs Imatinib Study in Treatment-naive CML Patients) donde se evaluó la eficacia y seguridad de Dasatinib en dosis de 100 mg (259 pacientes) o de 400 mg (260 pacientes) como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC en FC. Dasatinib mostró mayor eficacia que Imatinib a los 12 meses, con el 83% de pacientes en RCC, frente al 72% en Imatinib. La RMM a los 12 meses se presentó en el 46% de los pacientes tratados con Dasatinib, frente al 28% de los pacientes del grupo de Imatinib. Dasatinib fue aprobado en 2011 por la FDA en dosis de 100 mg diarios para pacientes con LMC en FC y 70 mg dos veces al día para pacientes en FA o FB.^(6,7)

Saglio G. et al, en el año 2010, realizaron un estudio abierto multicéntrico, randomizado (ENESTnd) de 846 pacientes, adscritos a 220 centros hospitalarios alrededor del mundo, con el apoyo de Novartis farmacéutica; donde compararon la eficacia y la seguridad del Nilotinib a una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día con el de Imatinib en una

dosis de 400 mg una vez al día, en pacientes con LMC en FC recién diagnosticados, con la tasa de RMM a los 12 meses, Nilotinib se asocia con RMM (77 % vs. 60 %, $p < 0,0001$) \geq RM 4,5 log (~ 53 % vs. 31 %, $p < 0,0001$), así como la disminución de la incidencia de la progresión en comparación con Imatinib. El Nilotinib fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en paciente LMC en FC en junio 2010.^(6,7)

Además de la eficacia, es importante considerar otros factores, como la toxicidad. Si analizamos el número de pacientes que a 24 meses continúan con el tratamiento en los estudios ENESTnd y DASISION, se observa que es muy similar en ambas ramas: 67% IM vs. 74% Nilotinib y 75% IM vs. 77% Dasatinib, respectivamente, lo que indica que la mayor eficacia de Nilotinib y Dasatinib se vería contrarrestada por otros factores, posiblemente efectos adversos/tolerancia.^(6,7)

Mealing S, et al en el 2010 realizó un metanálisis comparando los ITK2G, concluyendo que el Dasatinib y el Nilotinib, ambos fármacos han demostrado una ventaja estadísticamente significativa y clínicamente relevante sobre Imatinib. Según los datos obtenidos, no hay diferencias estadísticamente significativas en el Riesgo Relativo ajustado (RRA) ajustado entre los grupos de Nilotinib y Dasatinib, por lo que no hay evidencias de superioridad de uno u otro medicamento⁽⁸⁾

En comparación con Imatinib, Dasatinib se asocia con mayores tasas de derrame pleural y trombocitopenia, Nilotinib se asocia con mayores tasas de toxicidad dermatológica, cefalea y alteraciones bioquímicas asociadas con insuficiencia hepática y toxicidad de páncreas en comparación con Imatinib, pero con menores tasas de edema.⁽⁸⁾

Marco teórico

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa, clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides, en diversos estadios de maduración, las cuales se acumulan tanto en la MO como SP.⁽⁸⁾ Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph+) que es un cromosoma 22 acortado, que resulta de la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 [t (9;22)]. Dicho rearrreglo involucra la adición de segmentos 3' del gen ABL (ubicado en el cromosoma 9q34) a segmentos 5' del gen BCR (ubicado en el cromosoma 22q11), creando un gen híbrido BCR-ABL que es transcrito a un ARN mensajero quimérico BCR-ABL. El gen ABL normal humano es homólogo al oncogén v-ABL presente en el virus de la leucemia murina de Abelson y codifica a una proteína cinasa del receptor. Tiene regiones involucradas en la función cinasa de tirosina y en la unión con otras proteínas, así como señales de localización nuclear, sitios de unión al ADN y sitios de transporte nuclear que le permiten oscilar entre el citoplasma y el núcleo. Entre las funciones celulares de ABL se encuentran: apoptosis, en respuesta a inductores de daño al ADN. El gen BCR, por su parte, codifica a una proteína ubicua que posee actividad serina-treonina cinasa. La región central de BCR contiene una región que estimula el intercambio de GTP por GDP, mientras que el extremo carboxilo terminal tiene actividad GTPasa para RAC (un miembro de la superfamilia Ras, que regula la polimerización de actina). Sin embargo, aunque BCR parece responder como transductor de señales, su verdadero papel biológico no ha sido determinado y su participación en la LMC parece de gran importancia.^(4,9)

El punto de ruptura del gen ABL puede ocurrir en cualquier sitio a lo largo de un área de 300 kb en su extremo 5'. En contraste el gen BCR puede romperse en tres diferentes regiones: el primer sitio se ubica en un área de 5.8 kb entre los exones 12 y 16, referido como región de ruptura mayor (M-BCR), la cual codifica a una proteína de 210 kDa (p210Bcr/ABL), característica de los pacientes con LMC. El segundo sitio de ruptura se ubica en el exón 2 en un área de 54.4kb conocida como región de ruptura menor (m-bcr) y codifica a una proteína de 190 kDa (p190 BCR/ABL), presente en pacientes con LLA. Finalmente, el sitio de ruptura conocido como μ -BCR se ubica en el exón19 de BCR y codifica a una proteína de 230 kDa (p230Bcr-Abl), característica de leucemia neutrofílica crónica.^(4,9)

La clínica de la LMC se caracteriza por astenia, pérdida de peso y esplenomegalia (que se presenta en alrededor de 50% de los pacientes). Sin embargo, cerca de 40% de los pacientes son asintomáticos y su diagnóstico se basa únicamente en leucocitosis como hallazgo casual. Al frotis de SP se observan células en diferentes estadios de maduración de la serie mieloide y en el aspirado de MO hiperplasia mieloide, aumento de la relación mieloide/eritroide a expensas de mielocitos y metamielocitos. El aumento de eosinófilos y/o basófilos aportan datos característicos para el diagnóstico de la enfermedad. ^(2,9)

La LMC se divide en tres fases clínicas: La primera fase (FC), es un estado indolente en el que se diagnostica al 90% de los pacientes, con supervivencia de tres a ocho años, etapa caracterizada por su pérdida en la capacidad de diferenciación a nivel celular. La segunda: FA en la que se comienzan a detectar células inmaduras en SP. Con una supervivencia de unas cuantas semanas hasta años y la tercera: FB, caracterizada por 30% o más células inmaduras (blastos) en SP e incluso en infiltrados extramedulares, asociados con un incremento de la esplenomegalia y la supervivencia de éstos pacientes reduce de meses hasta semanas. ^(2,9)

El tratamiento de la LMC se ha convertido en un modelo ejemplar de terapia dirigida, que sólo en pocas enfermedades malignas es posible igualar. Para la segunda mitad del siglo XIX, la solución de Fowler a base de trióxido de arsénico al 1% era el tratamiento utilizado para controlar la fiebre, reducir la cantidad de leucocitos, reducir el tamaño del bazo, aliviar el prurito y reducir el grado de anemia. Tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen, en 1895, la radioterapia (RT) se incorporó al tratamiento de la LMC y se utilizó principalmente para aliviar los síntomas causados por la esplenomegalia, con una mejoría de los parámetros hematológicos y el estado general de salud del paciente. Posteriormente, con el desarrollo de la quimioterapia, Busulfán e Hidroxiurea, si bien estos fármacos podían controlar el recuento de leucocitos, no eran capaces de erradicar la clona leucémica o alterar el curso de la enfermedad de forma significativa convirtiéndose en las principales opciones terapéuticas entre los años 1950 y 1980. ⁽⁹⁾

El surgimiento del interferón α (IFN- α), en la década de 1980, supuso un gran avance en el tratamiento de la LMC, ya que este fármaco pudo inducir remisiones hematológicas y

citogenéticas, así como mejores tasas de supervivencia, comparado con Busulfán e Hidroxiurea. El uso de IFN- α representó, por primera vez, la posibilidad de inhibir la clona maligna, representada por la eliminación de células con el cromosoma Ph+. Interferón- α fue mal tolerado en muchos pacientes debido a los constantes y graves efectos secundarios. ^(9,11)

De los diversos tipos de neoplasias hematológicas, la LMC es una de las que ha sido caracterizada en mayor detalle, y en la actualidad es uno de los que mejores resultados han arrojado en cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento. Esto último se debe, en gran medida, al reciente desarrollo de una serie de moléculas diseñadas específicamente para interferir con la biología de la enfermedad: los ITK. El empleo de estas moléculas ha contribuido de manera muy significativa a nuestro entendimiento de la biología de esta enfermedad, y ha revolucionado los esquemas de su tratamiento, por ello es considerado como el éxito más notorio en la historia de la oncología. ^(9,11)

Esta nueva terapia “*target*” permitió que la esperanza de vida de la mayoría de los pacientes en FC se haya podido comparar a la de un individuo sano, convirtiendo a la LMC en un padecimiento controlable. ⁽¹⁰⁾ La adherencia a la terapia con ITK con un seguimiento adecuado mediante técnicas normalizadas, y el uso adecuado de las terapias disponibles son las reglas de manejo de pacientes con LMC. A pesar de éstos avances, la resistencia a los medicamentos, la pérdida de respuesta, mutaciones en el dominio quinasa, las transformaciones en la LMC (en FA y FB), y la falta de cumplimiento del paciente prevalecen en el seguimiento de estos pacientes. ^(11,12)

El conocimiento del papel que juega el BCR-ABL en la LMC permitió el desarrollo de fármacos diseñados para bloquear, de manera específica, la entrada del trifosfato de adenosina (ATP) en el sitio catalítico de la molécula e inhibir la fosforilación de sus respectivos sustratos. Dichos fármacos son capaces de inducir respuestas hematológicas completas (RHC) (reducción en los niveles de leucocitos a menos de 10,000 cel./mm³), respuestas citogenéticas (incluidas la respuesta citogenética parcial [RCP], definida como el 1-35% de metafases Ph.+ en médula ósea, y la RCC, definida como el 0% de metafases Ph.+ en médula ósea) e incluso RMM (reducción de los niveles de BCR-ABL en, al menos, tres unidades logarítmicas) y remisiones moleculares completas (RMC)

(ausencia de BCR-ABL, demostrada por RT-PCR en tiempo real) en la mayoría de los pacientes.⁽¹³⁾

Para el año 2006 se establecieron por el grupo EuropeanLeukemiaNet los criterios para la evaluación a la respuesta a tratamientos con ITK:

- Respuesta hematológica: Recuento de leucocitos $<10 \times 10^9/L$. Basófilos $< 5\%$. Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario. Recuento de plaquetas $<450 \times 10^9/L$. Bazo no palpable.
- Respuesta citogenética: Sin respuesta citogenética: metafases Ph.+ $> 95\%$. Mínima (RCmin): metafasesPh.+ 66-95%. Menor (RCm): metafasesPh.+ 36-65%. Parcial (RCP): metafasesPh.+ 1-35%. Completa (RCC): metafases Ph.+ 0%.
- Respuesta molecular: Mayor (RMM): cociente de BCR-ABL respecto a ABL es $\leq 0,1\%$ en la escala internacional. Completa (RMC): transcritos de mRNA de BCR-ABL no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada, mediante PCR cuantitativa a tiempo real y PCR anidada.^(14,15)
-

Una respuesta molecular (RM) 5 (RM 5.0 o RM 4.5), correspondería a una tasa de BCR-ABL $\leq 0,01\%$, $\leq 0,0032\%$ o $\leq 0,001\%$ y a la reducción logarítmica (RL) de (RL 5.0, RL 4.5) según escala internacional. Estos tipos de respuestas condicionan nuestra conducta a seguir en función de la consecución de las mismas en los tiempos establecidos, de modo que se definen: Respuesta óptima: La respuesta se considera óptima cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser adecuada. Respuesta subóptima: Significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el ITK a la dosis actual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como sería de desear. Se trata en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. Sin embargo, al desconocerse en qué sentido evolucionará la respuesta actual del paciente, es aconsejable introducir un cambio en el tratamiento.^(14,15)

El primer agente inhibidor de BCR-ABL para la LMC fue el mesilato de Imatinib; (Glivec, Novartis), un inhibidor selectivo de la cinasa de tirosina de ABL y su derivado,

la proteína quimérica BCR-ABL. Actúa a través de la inhibición competitiva del sitio de unión a ATP y bloquea selectivamente la proteína quimérica BCR-ABL, las primeras evaluaciones clínicas mostraron que el 50% de los pacientes con LMC en FC se encontraban en remisión hematológica y en todos los casos se mostraba cierta respuesta citogenética al administrar diariamente 400 mg en pacientes que habían sido refractarios o intolerantes a IFN- α . El estudio internacional aleatorizado IRIS, demostró la superioridad de Imatinib sobre IFN- α más Citarabina, (tratamiento farmacológico utilizado en pacientes con LMC de Novo en FC), lo que condujo a la aprobación del Imatinib como tratamiento de primera línea en LMC de Novo en FC. Los casos de resistencia a Imatinib han llevado a proponer el uso de dos nuevos inhibidores de BCR/ABL (2ª generación). El primero: Nilotinb, demostró disminuir entre 20 y 50 veces más la proliferación de células que expresa la proteína BCR/ABL que el Imatinib. El segundo: Dasatinib, es una molécula inhibidora dual capaz de bloquear la actividad cinasa tanto de ABL como de SRC. Estudios *in vitro* han demostrado que Dasatinib es capaz de inhibir hasta 300 veces más la proliferación de diversas líneas celulares afectadas, así como inhibir la proliferación de células troncales hematopoyéticas en donde además se detecta una disminución de la actividad cinasa.^(16,17)

La ventaja de los ITK2G, como el Dasatinib, desde el punto de vista molecular radica en que se une a conformaciones diferentes de la quinasa BCR/ABL a las que se une Imatinib lo que le confiere una actividad diferente. En este sentido el ensayo clínico en fase 3 DASISION que compara Dasatinib 100 mg/día frente a Imatinib 400 mg/día en un grupo de 519 pacientes se observó mejores respuestas citogenéticas y moleculares tempranas (a los 3 meses). En efecto, en ese corto periodo se obtuvo RCC+RCP en el 81% de la rama Dasatinib frente al 67% de los tratados con Imatinib. Igualmente se consiguió RM (BCR/ABL \leq 10%) en el 84% de los pacientes con Dasatinib y en el 64% de los tratados que recibieron Imatinib. Precisamente la rapidez en la respuesta (a los tres meses) es el factor que se correlaciona con mejor SG.^(7,17)

En base a los resultados de los ensayos clínicos ENESnd y DASISION, Nilotinib y Dasatinib han sido aprobados en pacientes de nuevo diagnóstico de LMC en FC, porque consiguen más RCC y RM, con menos tasas de progresión a FA/FB (con significación estadística para Nilotinib vs. Imatinib). A pesar de ello, hoy por hoy, esto no se ha

traducido en un beneficio en la SG ni en la SLP, aunque podría llegar a demostrarse con un seguimiento más largo.^(8,17)

La transcripción del BCR-ABL es la clave de la monitorización molecular, porque el crecimiento de las células leucémicas es usualmente dependiente de la expresión del BCR-ABL. Actualmente el método más sensible para la detección de niveles bajos de BCR/ABL es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Clínicamente no es fácil interpretar estos resultados, ya que independientemente de que resulte negativa, puede existir un millón de células Ph⁺ positiva en el paciente. Este método puede ser: cuantitativo y cualitativo. El cualitativo permite determinar el punto de ruptura del BCR-ABL y para el monitoreo de la enfermedad mínima residual, pero tiene la desventaja de que, aunque detecta niveles muy bajos de transcritos de BCR ABL, no detecta otras translocaciones que pueden aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, además no puede cuantificar los niveles de transcritos, lo que constituye una limitante para la evaluación una vez lograda la RCC. El cuantitativo en tiempo real (QPCR) tiene una sensibilidad de una célula BCR-ABL positiva en 10⁴ -10⁵ células, permite la cuantificación precisa de la expresión génica, en comparación con los estándares de RT-PCR en tiempo real, mediante la localización de transcritos de fusión del gen BCR-ABL y a su vez identifica los diferentes reordenamientos según el punto de ruptura dentro del gen BCR, con mayor sensibilidad y especificidad que con el estudio citogenético.^(17,18)

Si nos referimos a la evaluación citogenética uno de los parámetros más importante para el correcto seguimiento de esta enfermedad, con mejoras en la evaluación de cada paciente, se desarrollaron con una serie de metodologías: como la citogenética convencional, FISH, la PCR (polymerase chain reaction) y, más recientemente, las matrices genómicas, que permiten solventar las principales carencias de la citogenética, complementarias a la citogenética convencional.^(16,18)

La citogenética fue la primera herramienta que permitió identificar el cromosoma Filadelfia (Ph) en la LMC. La citogenética convencional (CC), FISH y los análisis moleculares son los diversos estudios citogenéticos complementarios para el seguimiento de los pacientes con LMC. La técnica FISH (fluorescence in situ hybridization), logró ser una técnica molecular complementaria para la CC que permite obtener nueva e

importante información genética para el diagnóstico y pronóstico de la LMC. La sensibilidad de cualquier método de PCR está limitado por el número de células analizadas, normalmente sólo es evaluada una porción del DNA complementario, pero el análisis de múltiples porciones de DNA en reacciones replicadas incrementa la sensibilidad y los cariotipos se describen de acuerdo con los criterios del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética en Humanos (ISCN, 2009).⁽¹⁶⁾

La técnica más estandarizada, que se utiliza en la mayoría de centros médicos y en los ensayos clínicos para la definición de la respuesta citogenética durante el tratamiento, es la citogenética convencional y su importancia radica en la detección de anomalías cromosómicas adicionales, que pueden progresar a leucemia mieloide aguda.^(17,18)

Sin embargo, la citogenética convencional, presenta cierta desventaja entre ellas: es la baja sensibilidad, que se limita a 1-5% de células Ph+ positivo en el cultivo de la muestra, el retraso de tiempo debido a la necesidad de obtener células en crecimiento y la necesidad del aspirado de MO como fuente de células en división para el análisis de la metafase, sin embargo, en nuestro país sólo contamos con citogenética convencional para el seguimiento de nuestros pacientes.^(16,18,19)

Otro de los temas muy debatidos actualmente es la adherencia de los pacientes al tratamiento, luego de estar en RMM por varios años y estar asintomáticos, de hecho, hay estudios que se encuentran en proceso actualmente. Según la OMS podemos definir la adherencia como "el grado en que el comportamiento de una persona para tomar la medicación, seguir una dieta, y/o la ejecución de los cambios de estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un proveedor de cuidados de la salud". La no adherencia a los tratamientos prescritos médicamente y medidas preventivas, es común entre los pacientes con tasas de notificación de la falta de adherencia entre los estudios empíricos con un promedio de aproximadamente el 25%. Contrariamente a la suposición común que los pacientes con cáncer son adherentes a la terapia debido a la gravedad de su enfermedad no es así, datos a nivel mundial sugieren que la adherencia a la terapia contra el cáncer y regímenes de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, son similares debido a que ameritan medicación a largo plazo, influyendo en la respuesta al tratamiento.^(20,21)

El desarrollo de quimioterapias orales ha generado beneficios para el tratamiento del cáncer. Los pacientes con quimioterapia (Qt) oral tienen mayor comodidad y control sobre cómo, cuándo y dónde se toman su medicación. Estos beneficios se reflejan en la preferencia del paciente para quimioterapias orales más que por vía intravenosa. Sin embargo, el asignarle a los pacientes autonomía para la administración de la Qt ha aumentado el potencial de desviación de los regímenes de tratamiento prescritos en comparación con la quimioterapia intravenosa que se administra por un profesional de salud calificado. En consecuencia, el problema potencial de la adherencia sub-óptima a la quimioterapia oral ha recibido una atención creciente en la literatura de investigación en los últimos años.^(21,22)

Objetivo general

Evaluar la respuesta de inhibidores de tirosin quinasa de segunda generación: Dasatinib y Nilotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido desde el 01 de diciembre de 2011 a 31 de diciembre de 2016.

Objetivos específicos

1. Estudiar la respuesta hematológica, citogenética y molecular en pacientes con LMC tratados con Dasatinib y Nilotinib.
2. Comparar la respuesta hematológica, citogenética y molecular en pacientes con LMC tratados con Dasatinib y en pacientes tratados con Nilotinib en primera línea.
3. Identificar el apego del tratamiento con Dasatinib y Nilotinib en pacientes con LMC.
4. Proponer recomendaciones sobre el uso de los ITK en pacientes con LMC como tratamiento de primera línea.

Aspectos éticos

Previa autorización del Servicio de Hematología y de la Dirección del Hospital Universitario de Caracas, se revisaron las historias de todos aquellos pacientes conocidos por el Servicio de Hematología con el diagnóstico de LMC y se obtuvo los datos necesarios para llevar a cabo la investigación, permaneciendo bajo confidencialidad los datos personales y médicos.

El presente trabajo no alteró las consultas establecidas por el Servicio de Hematología para paciente, ni provocó costo alguno para el mismo, ni beneficios económicos ni de otra índole por su participación en el mismo.

METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, donde se evaluó la respuesta de inhibidores de tirosin quinasa de segunda generación Dasatinib y Nilotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Población

La población estuvo representada por todos los pacientes con diagnóstico de LMC de reciente diagnóstico en FC que acudieron a la consulta del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido desde 01 de diciembre de 2011 al 31 de diciembre de 2016.

Muestra

La muestra estuvo representada por todos los pacientes con diagnóstico reciente de LMC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. LMC de Novo en FC que recibieron ITK2G de primera línea.
3. Tratamiento previo citoreductor con Hidroxiurea.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con LMC en FA y FB.
2. Tratamiento previo con Imatinib.

Variables

Dependiente: Respuesta a los ITK.

Independiente: sexo, edad, adherencia al tratamiento.

Procedimiento

Fuente de recolección de la información

Se utilizó una fuente de información secundaria, a través de la revisión de la historia clínica de cada paciente con diagnóstico de LMC que se encuentran en control por la consulta externa del Servicio de Hematología en el período de tiempo establecido.

Instrumento de recolección

Se elaboró un instrumento de recolección de datos con todas las variables pertinentes al estudio: ver anexo

Tratamiento estadístico

La información obtenida fue presentada en cuadros estadísticos y organizadas en medidas de frecuencia relativa y absoluta. Para la evaluación de la respuesta a los ITK Dasatinib y Nilotinib, se utilizaron tablas de contingencia 2x2, la intensidad de la asociación se obtuvo mediante Odds ratio, con un nivel de confianza (IC) 95% utilizando IBM SPSS VERSIÓN 24. Statistical Package for the Social Sciences, o Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales, software de análisis estadístico.

En el procesamiento se realizó la recodificación de la variable BCR/ABL para reducir sus categorías y lograr la fiabilidad del estadístico Chi en sus diversas temporalidades.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

En relación a los recursos humanos y materiales

Humano:

- Personal técnico del Servicio de Historias Médicas.
- Tutor.
- Asesor estadístico.
- Tesistas

Materiales:

- Computadoras
- Papel de reciclaje
- Libreta de anotaciones
- Lápices de grafito
- Lapiceros
- Engrapadora.
- Impresoras.
- Fotocopiadora.
- Internet.

Resultados

Los resultados presentados a continuación se refieren a un total de 59 historias revisadas, correspondientes a los pacientes del Servicio de Hematología del HUC con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) (n=59), durante el período comprendido entre diciembre de 2011 a diciembre de 2016.

Desde el punto de vista demográfico el 40,7% de los pacientes pertenecían al sexo femenino y el 59,3% al sexo masculino. (Tabla 1). Con relación a la edad, encontramos que el 58% de los pacientes eran mayores de 50 años. Un 24%, estaban en edades comprendidas entre 40 y 50 años y el 19%, en edades menores de 40 años. El promedio de la edad fue de 50,37 años con una desviación de 11,8 años (Tabla 2).

Se agruparon a todos los pacientes con diagnóstico de LMC de Novo en FC, que recibieron ITK2G de primera línea, (previo tratamiento citoreductor con Hidroxiurea) en dos grupos. Para efectos de presentación de los resultados se denominó Grupo A, a los pacientes que recibieron tratamiento con ITK2G: Nilotinib (Tasigna) y el Grupo B, corresponde a los que recibieron tratamiento con ITK2G: Dasatinib (Sprycel), El grupo A estuvo representando por un 42%, mientras que el 58% de los pacientes estuvo representado por el grupo B. (Tabla 3, Figura 1). El cálculo de los datos se realizó utilizando el programa SPSS® y EXCEL.

Con respecto al grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con ITK2G: Nilotinib (Grupo A), el 64% pertenecían al sexo masculino y un 36% del sexo femenino. En el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con el ITK2G: Sprycel (Grupo B), el 56% eran del sexo masculino, y un 44% del sexo femenino. (Tabla 4, Figura 2).

En la distribución por edad según ITK2G, se encontró que en el grupo A presenta un promedio de edad era de 50,52 años, caracterizado en su mayoría (32%) por pacientes con edades comprendidas entre 40 y 50 años, seguido de un 28% con edades comprendidas entre 60 y 70 años, y un 24% con edades entre 50 y 60 años. El restante 16% tenía edades menores de 40 años. Por su parte en el grupo B, el promedio de edad era de 50,26 años. En su comportamiento el 32% de los pacientes tenían edades comprendidas entre 50 y 60 años, un 29% eran mayores de 59 años, El restante 38% tenía edades menores de 50 años. (Tabla 5).

Al evaluar la respuesta molecular por trimestre, se observa el efecto del tratamiento, al evidenciarse una disminución del BCR/ABL del 13,27%, con una reducción del promedio a 3,80%, y a los 6 meses se ubica en 0,097%, con una reducción global de los valores en un 97,45%. (Figura 3).

Comparando la media de los datos de BCR/ABL se observa con claridad que en ambos grupos se da una disminución progresiva en los porcentajes a medida que transcurre el tiempo de tratamiento, así para el grupo A (Nilotinib) el promedio del BCR/ABL inicial fue de 11,13 %, al primer trimestre el valor se reduce en un 69 % y se ubica en un promedio de 3,48 %. Para el siguiente semestre se redujo un 92% ubicándose en 0,27%. Para el grupo B (Dasatinib) el promedio inicial de BCR/ABL se ubica en 14,85%. A los 3 meses se reduce en un 73% y se ubica el promedio en 4.04%. Al sexto mes de tratamiento se reduce el promedio en un 99%. (Tabla 6, Figura 4).

A pesar de que los valores de BCR/ABL se reducen con ambos ITK2G, en el Grupo B (Dasatinib), se observó mayor reducción trimestral del BCR/ABL a diferencia del Grupo A (Tasigna), como se muestra en la Figura 5.

En cuanto a la respuesta citogenética, el 88,14% de los pacientes presentaron citogenética positiva al diagnóstico, al evaluar la respuesta a los seis meses de tratamiento con ITK2G, este porcentaje se redujo evidenciándose respuesta citogenética (RCC), cuyo comportamiento se mantiene al año de la evaluación. (Tabla 7).

Cuando comparamos la respuesta citogenética de los pacientes se observó que ambos grupos obtuvieron respuestas citogenéticas: Grupo A (Nilotinib): de un 96% a diferencia del Grupo B (Dasatinib) de un 82% ambos grupos de pacientes presentaron citogenética inicial positiva, y a los 6 meses ésta respuesta pasa a ser negativa y se mantiene así al año del tratamiento. Cabe destacar que en el Grupo B un 18% de los pacientes no tenían registros disponibles de esta variable, a los 6 meses de la evaluación. (Tabla 8, Figura 6).

Con respecto a la respuesta hematológica el 97% de los pacientes tenían hematología completa en los diferentes controles realizados durante su evaluación clínica, lo que

permitió contar con un registro de la respuesta hematológica. Se pudo observar una buena respuesta independientemente del ITK2G utilizado. (Tabla 9, Tabla 10).

La caracterización de los pacientes tomando en consideración su comportamiento con respecto al apego a los ITK2G indicados, arrojó una respuesta positiva, encontrándose que el 92% de los pacientes, demostraron apego al tratamiento, sólo un 8% de los pacientes no tuvieron apego al tratamiento, entre las causas se evidenció: disponibilidad del ITK y olvido del ITK. (Tabla 11, Figura 7).

Si comparamos el apego al tratamiento según el ITK2G, se observó que, en el Grupo B, el 59% de los pacientes presentan apego al Dasatinib, en contraste al Grupo A un 41% presentan apego al Nilotinib, (Figura 7).

DISCUSION

En nuestro proyecto, se evaluaron 59 pacientes con diagnóstico de LMC de Novo, que inician tanto Nilotinib como Dasatinib de primera línea en FC, mediante la revisión de sus historias clínicas y que cumplieron con los criterios establecidos para su inclusión, observándose a partir de los resultados obtenidos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de Nilotinib y Dasatinib, lo que nos hace pensar, que no hay evidencias de superioridad de uno u otro medicamento y a nivel práctico hasta no disponer de estudios más concluyentes, se podrían considerar equivalentes, datos que concuerdan con el estudio de Mealing S, et al en el 2010.⁽⁸⁾

Los ITK son moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. Cuando el receptor de membrana, recibe la señal desde el exterior, experimenta un cambio en su dominio intracelular que activa una reacción enzimática. En muchos casos, esta reacción asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo tirosina quinasa. En otras palabras, interacción entre proteínas que permite que una proteína active o inactive a otra haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa. El primer medicamento inhibidor de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL aprobado para la LMC fue el Imatinib (ITK1G), sin embargo, recaídas durante el tratamiento orientaron a generar nuevos ITK para la LMC.^(2,3)

Es así como aparecen los ITK2G: Nilotinib y Dasatinib dos potentes inhibidores de la actividad de la tirosina-quinasa El ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias portadoras del Ph.+.

Los inhibidores ITK2G, se unen con gran afinidad al dominio de unión de ATP, resultando en potentes inhibidores de BCR/ABL manteniendo su actividad contra las formas mutadas de BCR/ABL resistentes al Imatinib, impidiendo la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células maligna, como consecuencia de dicha actividad, inhiben selectivamente la proliferación e inducen la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias Ph.+ de pacientes con LMC. Dasatinib inhibe también la actividad de la tirosin-quinasa BCR-ABL, pero a través de un mecanismo molecular diferente pues se une tanto a la conformación activa

como inactiva de la enzima BCR-ABL. Además, inhibe la actividad de otras quinasas de la familia SRC y otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT y el receptor del PDGF- β .^(3,4)

El estudio IRIS⁽⁵⁾ estableció la respuesta molecular mayor (RMM) a los 18 meses de inicio con Imatinib como uno de los objetivos terapéuticos, con el advenimiento del Nilotinib y Dasatinib, se observó respuestas más profundas, tempranas y duraderas⁽⁶⁾. Kantarjian H y colaboradores⁽⁷⁾ en el estudio DASISION un estudio fase 3, que comparó la eficacia y seguridad de Dasatinib Vs Imatinib, como primera línea de tratamiento para pacientes con LMC de Novo, demostró mejores respuestas citogenéticas y moleculares tempranas a los 3 meses, el criterio de evaluación primaria era la RCC a los 12 meses, que fue significativamente mayor para Dasatinib (83%, $p < 0.0001$) y para Imatinib (72%), ya que a los 3 meses de inicio de tratamiento con Dasatinib demostró RCC y RCP, y desde el punto de vista molecular RMM (BCR/ABL $\leq 10\%$ en el 84% de los pacientes Vs 64% con Imatinib. lo que permitió que Dasatinib fuera aprobado como tratamiento de primera línea por la FDA y EMA.⁽⁸⁾

En el estudio ENESTnd, Saglio⁽⁶⁾ y colaboradores realizaron un estudio fase 3, que comparó la eficacia y seguridad de Nilotinib con Imatinib en paciente con LMC de Novo, a los que se les siguió durante cinco años. Nilotinib. La RMM a 12 meses fue significativamente más alta para el grupo de Nilotinib (44%) que para Imatinib (22%), con una p menor ≤ 0.0001 . Nilotinib fue aprobado por la FDA y EMA como tratamiento de primera línea. Al comparar Nilotinib Vs Imatinib durante tres meses, 91% de los pacientes en el grupo de Nilotinib contra 67% en el grupo de Imatinib logró niveles de transcripción de BCR-ABL $\leq 10\%$ asociado a una RCC.^(6,7)

La correcta cuantificación de la respuesta molecular tiene implicaciones pronóstico en la evolución de los pacientes y la conducta terapéutica con el fin de monitorizar la cantidad de enfermedad residual o respuesta molecular del paciente durante el tratamiento con ITK, La respuesta molecular fue evaluada mediante el QPCR, técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para detectar BCR/ABL pudimos observar que el promedio del BCR/ABL al inicio era de 13,27%, a los tres meses de tratamiento, ya se observa la eficacia del tratamiento, cuando dicho promedio se reduce a 3,80%, ubicándose a los 6 meses en 0,097%, lo que representa una reducción en

97,45%, estos datos concuerdan con el estudio DASISION y ENESTnd, anteriormente planteado.^(6,7)

En nuestro estudio independientemente del ITK2G, en relación a la respuesta molecular se observó tasas de BCR/ABL menores del 10% al mes 3 afianzando lo evidenciado en Kantarjian H y colaboradores Saglio⁽⁶⁾ y colaboradores, con discreta ventaja para el Dasatinib, lo cual ofrece una mayor importancia clínica, ya que permite predecir mejores respuestas a largo plazo, mediante la probabilidad de alcanzar RMM, con respuestas tempranas y mayores con menor riesgo de transformación a FA/FB, para ambos ITK.

Cuando observamos el comportamiento de ambos ITK2G, en relación a la respuesta citogenética, notamos que luego de seis meses de tratamiento vemos respuesta, tanto con Dasatinib como con Nilotinib, la diferencia radica en que para el grupo de pacientes con Dasatinib ésta respuesta fue vista en menor número de pacientes.

Al analizar la respuesta hematológica, llama la atención que no se observaron discrepancias en los resultados obtenidos al comparar Dasatinib Vs Nilotinib, y se tomó como referencia los valores de recuento leucocitario y valor plaquetario al diagnóstico, a los tres meses y a los seis meses y en comparación con los estudios a nivel mundial, el estudio DASISION y ENESTnd^(6,7) que no realizan mayor énfasis en este punto, consideramos que para éste tipo de respuesta son de igual eficacia.

En la actualidad tenemos disponibles en nuestro país dos ITK2G para el tratamiento de primera línea en la LMC FC aprobados por FDA y EMA: Nilotinib 400 mg BID y Dasatinib 100 mg OD. Las recientes recomendaciones, mantienen al mismo nivel a los dos ITK2G aprobados en la actualidad para el tratamiento de la LMC en primera línea y dejan a criterio del médico, la elección que considere más adecuado, en función del estudio de comorbilidades.

Está claro que ambos fármacos (Nilotinib y Dasatinib) han demostrado una ventaja estadísticamente significativa y que es considerada clínicamente relevante sobre los inhibidores de 1ra generación: Imatinib. Al realizar la comparación entre ambos medicamentos con un 95% de confianza se evidenció que no hay datos estadísticamente

significativos para concluir que alguno es mejor que otro, sus comportamientos en las variables de respuesta molecular, citogenética y hematológica no son significativamente muy diferentes.

Con respecto al apego al tratamiento con ITK, no existe un instrumento que pueda medir esta situación, generando así una gran heterogeneidad y ausencia de estandarización para establecer criterios objetivos, que nos permitan concluir si estamos o no en presencia de adherencia al tratamiento. Sin embargo, la mayor parte de los estudios coinciden en que el nivel de no apego es alrededor 20% - 30% aproximadamente ⁽²¹⁾ y que contribuye al fracaso del tratamiento, datos que no coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo, ya que se observó un 92% de apego a los ITK2G.

Nuestro país se ha caracterizado por facilitar a través del ministerio con competencia en salud el ITK a los pacientes que padecen dicha entidad, tal vez allí radica el bajo porcentaje de pacientes que no presentaban apego a los ITK2G. Los efectos adversos tolerables que afectan la calidad de vida, se presentan por un período de tiempo establecido, que posteriormente desaparecen. Las comorbilidades asociadas y tratamiento de por vida (punto de interés para otra investigación) son las causas más frecuentes de no apego al tratamiento. Quizás lo que ha permitido subestimar este tema deriva del hecho, que los médicos tienden a subvalorar los síntomas que les refieren los pacientes, asociado a la incertidumbre del tiempo necesario, para la toma del medicamento, (sobre todo en aquellos pacientes que mantienen RMM por largo período de tiempo), con un adecuado estatus performance.

Conclusiones:

No hay estudios clínicos a nivel mundial que comparen Dasatinib Vs Nilotinib en primera línea en pacientes con LMC de reciente diagnóstico. Según los datos obtenidos podemos concluir:

- El 58% de los pacientes que debutan con LMC en nuestro servicio e iniciaron ITK de 2da generación son mayores de 50 años.
- Los pacientes más afectados con LMC de Novo correspondían al sexo masculino (59,3%) a diferencia del 40,7% que correspondía al sexo femenino.
- Tanto Dasatinib como Nilotinib (ITK2G), demostraron una ventaja clínicamente relevante en cuanto a la eficacia frente a Imatinib, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos ITK2G.
- La eficacia de la respuesta molecular a los 3 meses, fue observada en ambos ITK2G, con un promedio del BCR/ABL al inicio de 13,27% que a los tres meses de tratamiento se redujo a 3,80.
- La respuesta citogenética se observó en ambos grupos: Grupo A (Nilotinib): 96% Vs Grupo B (Dasatinib) 82%, diferenciándose en que en el Grupo A la respuesta fue más profunda a los 6 meses de tratamiento.
- A los 3 meses de tratamiento con ITK2G, un 96 % de los pacientes presentaron respuesta hematológica.
- El Dasatinib es el tratamiento que obtiene una menor eficacia numérica en la comparación vs Nilotinib, aunque no fue estadísticamente significativa.
- Estimamos que Dasatinib y Nilotinib pueden ser considerados como tratamiento en primera línea en pacientes con LMC de novo, de nuestra población.
- Un 92 % de los pacientes presentan apego al tratamiento, lo que representa un importante porcentaje, pudiendo ser justificado por la facilidad de recibir el tratamiento por parte del servicio, sin costo alguno. Si comparamos los dos grupos de pacientes según ITK2G observamos que hubo mayor apego al uso de Dasatinib.

Recomendaciones

El uso de ITK2G para el tratamiento de primera línea en pacientes con LMC de Novo, ha sido documentado a través de su eficacia en comparación al Imatinib (ITK1G), ya que consiguen respuestas moleculares y citogenéticas más tempranas y profundas, sin afectar SG y SLE.

Resulta evidente que elegir el ITK2G adecuado junto al apego condiciona la eficacia del tratamiento ante la LMC de Novo, no obstante, la medida resulta complicada y controvertida pues no existe un método ideal que permita valorar el apego. Se ha estudiado que la mejor aproximación resulta de combinar una medida directa, como la valoración clínica y paraclínica en cada consulta, con algún método indirecto como preguntar si el paciente toma o no el ITK, sin embargo, ésta aproximación se afecta cuando el paciente no puede costear el QPCR correspondiente a su control.

Por este motivo las siguientes recomendaciones deben ser tomadas en cuenta con la finalidad de lograr el objetivo del tratamiento, la remisión completa:

1. Iniciar ITK2G en pacientes con LMC de Novo en FC como tratamiento de primera línea, posterior al uso de Hidroxiurea como citorreductor.
2. Documentar la eficacia de los ITK2G como tratamiento de segunda línea en pacientes con pérdida de respuesta al Imatinib, mediante el monitoreo o seguimiento de los pacientes en tratamiento con estos ITK.
3. Evidenciar mediante la Historia Clínica, los efectos secundarios asociados al uso de Dasatinib y Nilotinib como tratamiento de primera línea en nuestra población de pacientes.
4. Concientizar a los pacientes y familiares sobre la importancia de la realización de los controles rutinarios mediante el QPCR y la citogenética, para evitar pérdida de la RMM, y conocer si hay otras mutaciones asociadas que sean resistentes a los ITK2G.
5. Identificar las causas que influyen sobre la falta de adherencia a los ITK en general y en base a ello, el riesgo de progresar a FA y/o FB.
6. Utilizar el ITK2G más económico, o el de mayor disponibilidad al momento del diagnóstico para la mayoría de los pacientes.

AGRADECIMIENTO

A Dios y la santísima virgen por colmarnos de sabiduría, paciencia para elaborar este trabajo.

Al Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas por el apoyo a nuestro trabajo.

Al Servicio de Historias Médicas del Hospital Universitario de Caracas por darnos acceso a las historias necesarias para nuestra investigación.

A Laboratorios Novartis (biólogo Ana Paula Soto, Mariaemilia) por apoyarnos para la elaboración de nuestro proyecto.

A los pacientes del Servicio de Hematología.

Agradecemos de manera especial y con mucho cariño tutor Mauricio Salazar, persona íntegra de ejemplares principios que, con su dedicación, humor y perseverancia, nos permitió finalizar este proyecto.

A la profesora Carynthia (FACES), excelente persona, cuya paciencia y dedicación para nuestro trabajo, nos permitió tener un punto de apoyo importante.

Nuestros padres, esposo (a), hijos, hermanas que fueron la energía cuando se agotaba para seguir con nuestro trabajo.

REFERENCIAS

1. Deininger M. Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. ASH. Education Book. 2008(1): 418.
2. Artigas C, Melo A, Roa J, Roa I, Quijada I, Vittini C, et al. Transcritos de fusión del gen bcr/abl en pacientes con leucemia mieloide crónica. *International Journal of Morphology*. 2003; 21(3): 205-209.
3. Jain P, Kantarjian H and Cortes J. Chronic myeloid leukemia: Overview of new agents and comparative analysis. *Curr Treat Options Oncol*. 2013; 14(2):127-143.
4. Marin D, Ibrahim A, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo R et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine kinase inhibitors. *JCO*. 2012; 30(3): 232-238.
5. Timothy P, Hochhaus A, Branford S, Müller M, Jaspal K, Foroni L, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year Follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood*. 2010; 116(19): 3758-3765.
6. Saglio G, Kim D, Issaragrisil S, Surapol I, le Coutre P, Lucas C et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia (ENESTnd). *N Engl J Med*. 2010; 362(24): 2251-2259.
7. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, Cortes J, Ayala M, Moiraghi B, et al. Dasatinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (DASISION). *N Engl J Med*. 2010; 362: 2260-2270.

8. Mealing S, Barcena L, Hawkins N, Clark J and Davi C. Comparative Efficacy of First Line Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2010; 116(21):3436.
9. Faderl S, Moshe T, Zeev E, O'Brien S, Kurzrock R and Kantarjian H. The biology of Chronic Myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999; 341(3): 164-172.
10. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Stat Fact Sheets: Chronic Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. 2012. National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health.
11. Artigas Carmen Gloria, Melo Angélica, Roa Juan Carlos, Roa Iván, Quijada Ingrid, Vittini Cecilia et al. Transcritos de fusión del gen BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Int. J. Morphol*. 2003; 21(3): 205-209.
12. Carreño Fanny. Estudio molecular del Oncogen BCR/ABL t (9,22) en pacientes venezolanos con leucemia mieloide crónica. [Tesis doctoral]. Sartenejas: Coordinación de Biología, Universidad Simón Bolívar. 2008
13. Egan D, and Radich J. Prognosis and Molecular Monitoring in Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015; 15(1): 109-113.
14. Baccarani M, Pileri S, Steegmann L, Muller M, Soverini S and Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(7): vii72-vii77.
15. O'Brien S, Camille N, Abboud C, Radich JP, Akhtari M, Altman et al. Chronic myelogenous leukemia clinical practice Guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. JNCCN. 2013; 11(11):1327-1340.
16. 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*. 2007; 108(1): 28-37.
17. Assouline S, and Lipton J. Monitoring response and resistance to treatment in chronic myeloid leukemia. *Current Oncology*. 2011; 18(2):e71-e83.
 18. Beillard E, Pallisgaard N, Bi W, Van der Velden V, Dee R, Van der Schoot, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using ‘real-time’ quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) – a Europe against cancer program. *Leukemia*. 2003;(17): 2474–2486.
 19. Luu M, and Press R. BCR–ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Review*. 2013; (13): 749-762.
 20. Eliasson L, Clifford S, Barber N and Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients reasons for not adhering to the oral anticancer drug Imatinib as prescribed. *Leukemia Research*. 2011; 35(5): 626–630.
 21. Gater A, Heron L, Coombs J, Simmons J, and Guilhot F. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2012; 36(7): 817– 825.
 22. Noens L, Hensen M, and Kukmin-Bemelmans I. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica*. 2014; 99(3): 437- 439.

ANEXOS

Anexo A. Formulario de recolección de datos.

Identificación del paciente		HC
Edad	C.I :	Fecha diagnóstico :
fecha de inicio de tratamiento:	ITK :	Dosis
BCR/ABL inicial :	BCR/ABL 3m :	BCR/ABL 6M:
BCR/ABL 12m	BCR/ABL 18m :	BCR/ABL actual :
Citogenética inicial:	Citogenética 6m	Citogenética 12m
Hematología inicial HG g/dl , PLAT:		10 ³ /uL GB 10 ³ /uL
Hematología 3 meses HG g/dl , PLAT:		10 ³ /uL GB 10 ³ /uL
Apego al tratamiento si no	No por :	

Anexo B Tabla 1. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según sexo. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Femenino	24	40,7
Masculino	35	59,3
Total	59	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Anexo C Tabla 2. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según edad. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

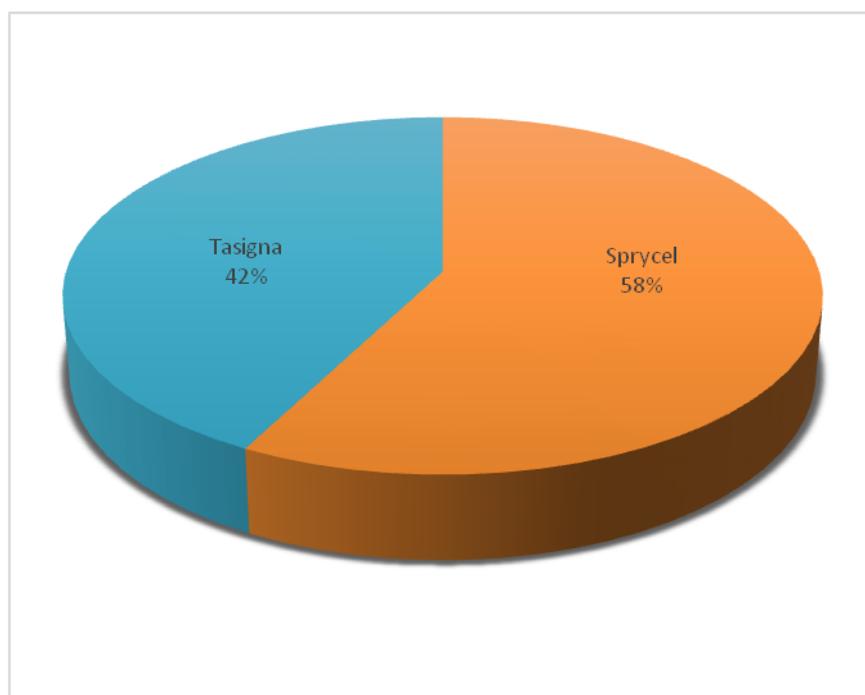
Edad	Frecuencia	Porcentaje (%)
20 a 30 años	4	6,8
30 a 40 años	7	11,9
40 a 50 años	14	23,7
50 a 60 años	17	28,8
60 a 70 años	17	28,8
Total	59	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Anexo D Tabla 3. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según tipo de ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

ITK2G	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sprycel	34	57,6
Tasigna	25	42,4
Total	59	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)



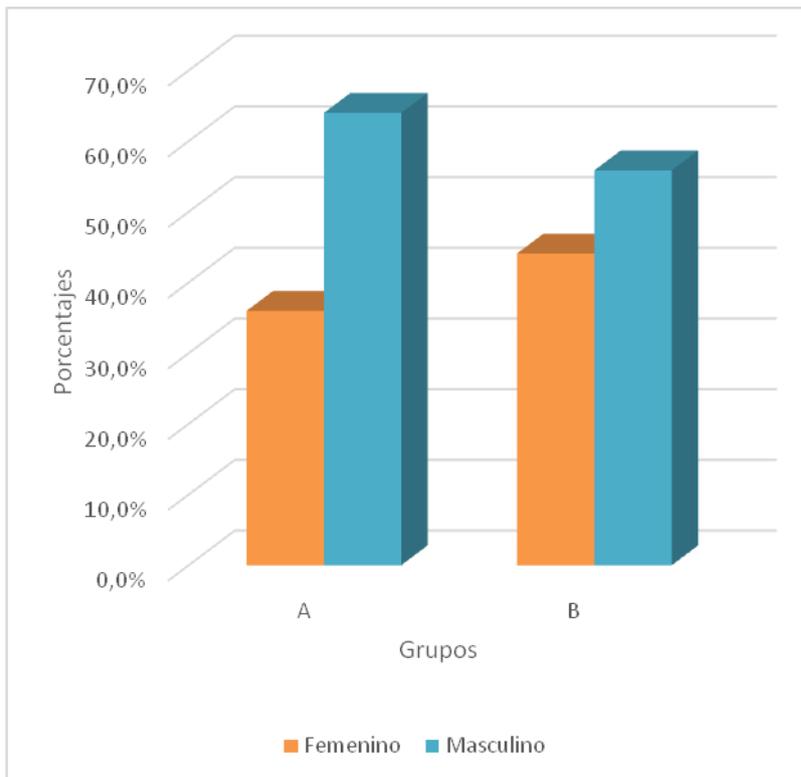
Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Figura 1. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según tipo de ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo E Tabla 4. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según sexo e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Sexo	Grupo					
	A (Nilotinib)		B (Dasatinib)		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	9	36,00%	15	44,10%	24	40,70%
Masculino	16	64,00%	19	55,90%	35	59,30%
Total	25	100%	34	100%	59	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)



Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

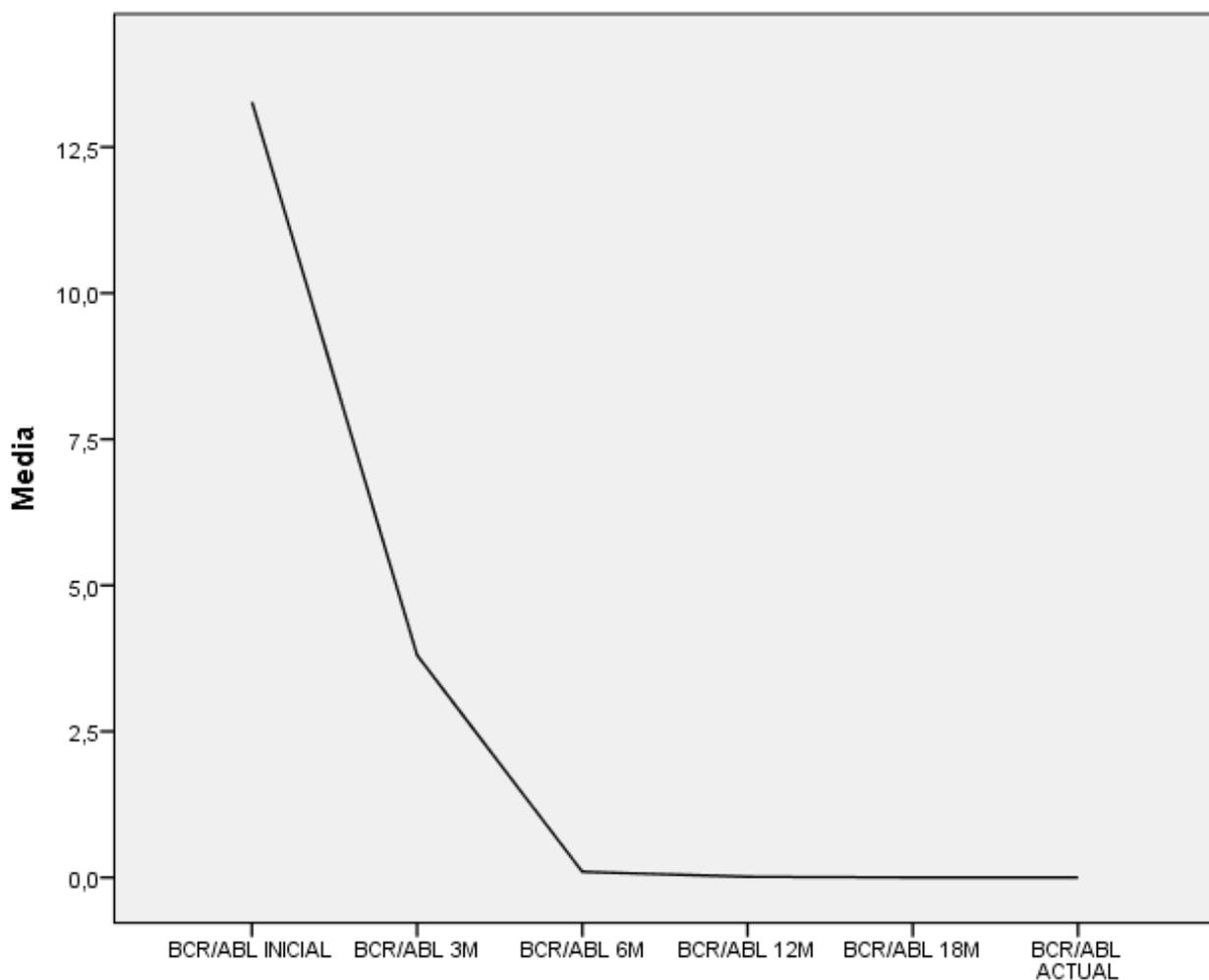
Figura 2. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según sexo e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo F Tabla 5. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según edad e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Edad	Grupo					
	A (Nilotinib)		B (Dasatinib)		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
20 a 30 años	2	8,00%	2	5,90%	4	6,80%
30 a 40 años	2	8,00%	5	14,70%	7	11,90%
40 a 50 años	8	32,00%	6	17,60%	14	23,70%
50 a 60 años	6	24,00%	11	32,40%	17	28,80%
60 a 70 años	7	28,00%	10	29,40%	17	28,80%
Total	25	100,00%	34	100,00%	59	100,00%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Anexo G



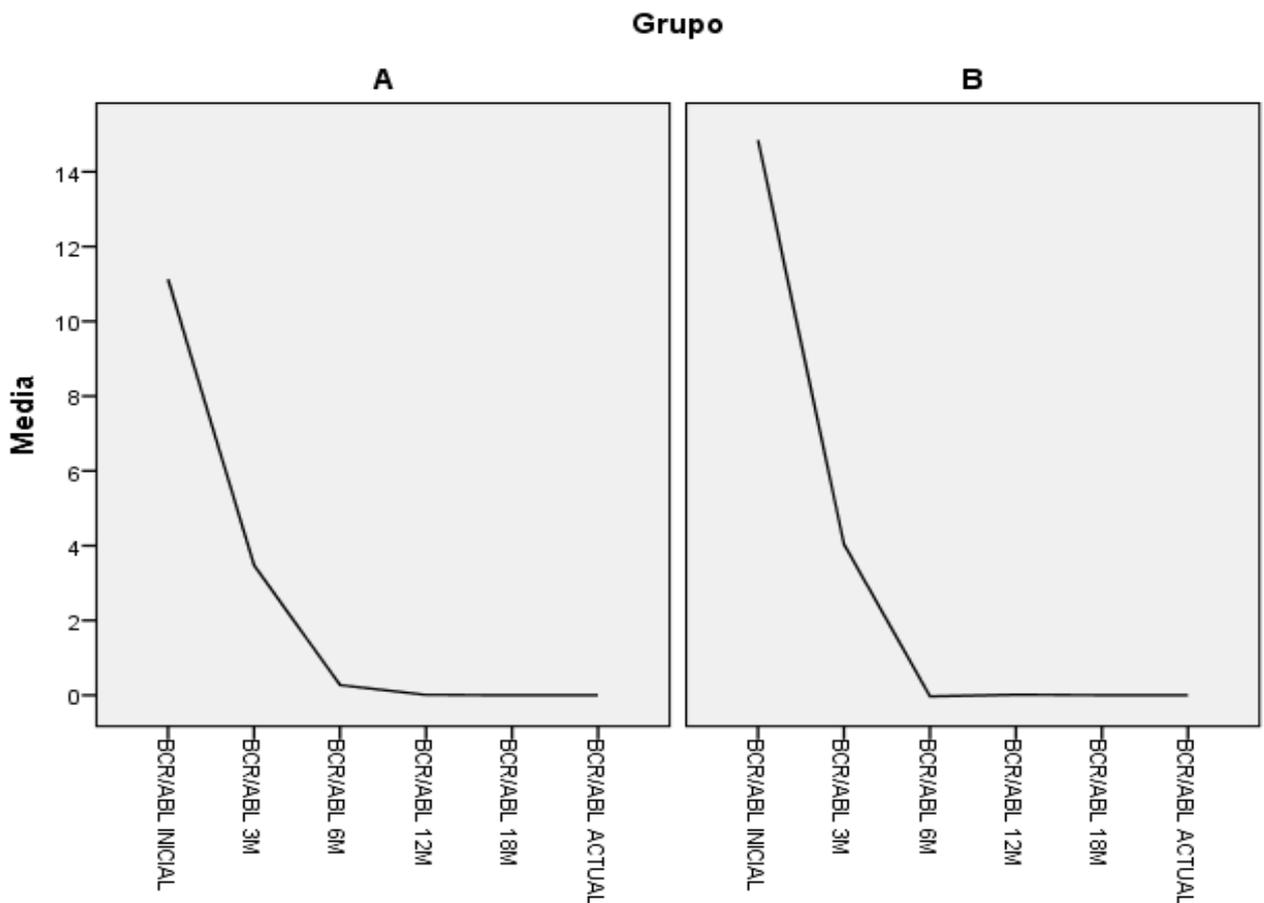
Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Figura 3. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según promedio de BCR/ABL (trimestral). 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo H Tabla 6. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según promedio de BCR/ABL (trimestral) e ITK2G.2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

PROMEDIOS	GrupoA	GrupoB
	Media	Media
BCR/ABL INICIAL	11,13	14,85
BCR/ABL 3M	3,48	4,04
BCR/ABL 6M	0,27	-0,03
BCR/ABL 12M	0,01	0,01
BCR/ABL 18M	0	0
BCR/ABL ACTUAL	0	0

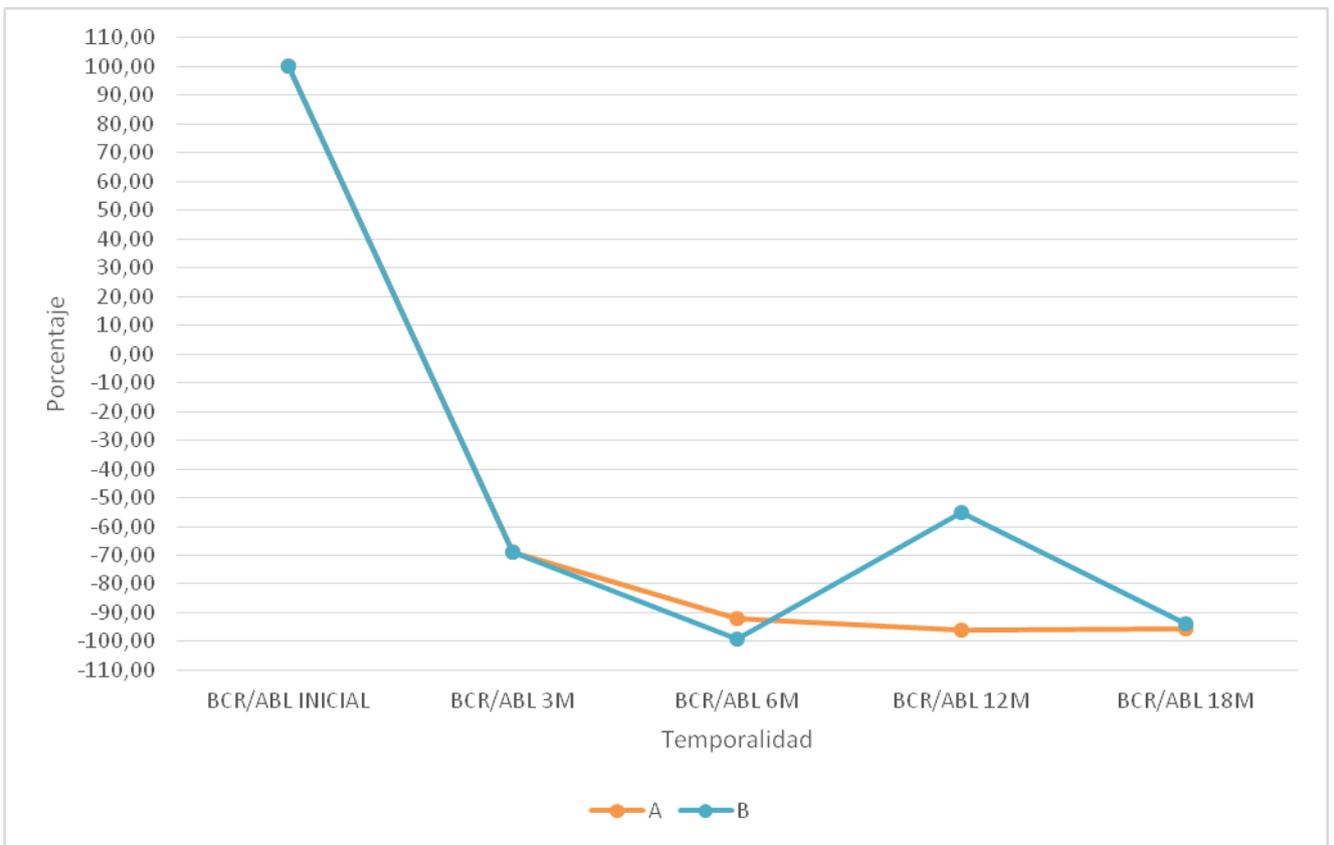
Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)



Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Figura 4. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según promedio de BCR/ABL (trimestral) e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo I



Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

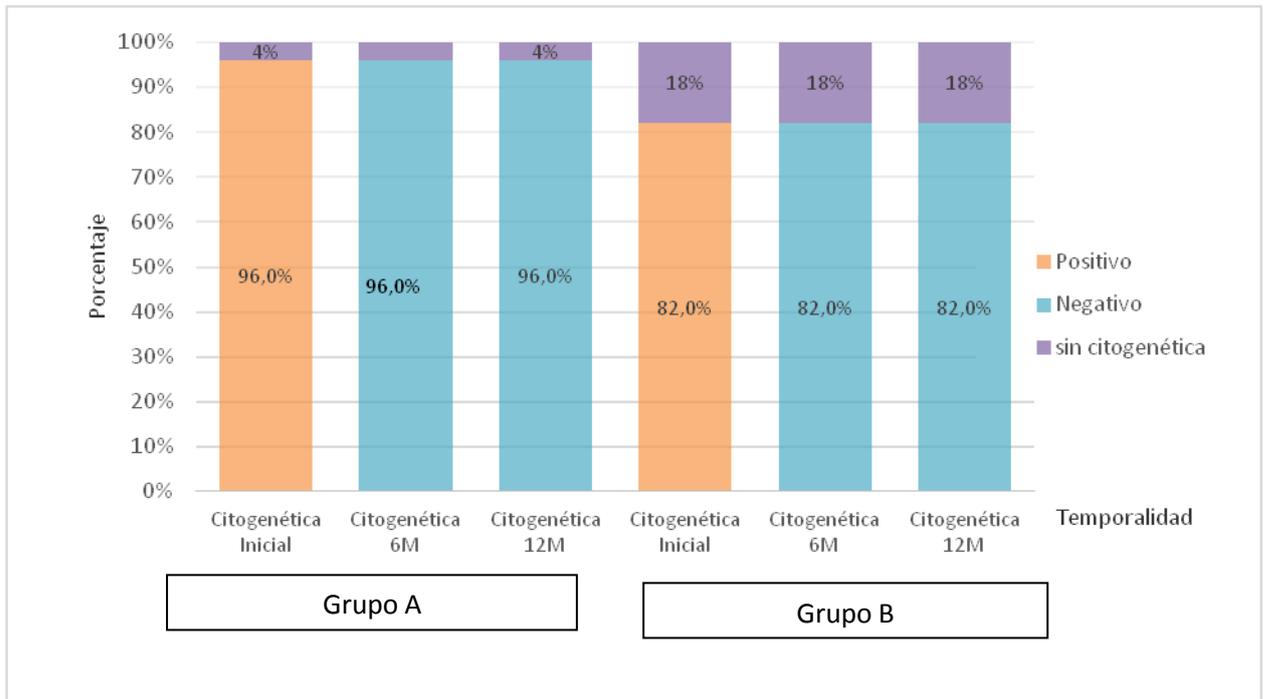
Figura 5. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según promedio de BCR/ABL (trimestral) e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo J Tabla 7. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según respuesta citogenética. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Respuesta	Temporalidad					
	Citogenética Inicial	%	Citogenética 6M	%	Citogenética 12M	%
Positivo	52	88,14%	0	0,00%	0	0,00%
Negativo	0	0%	52	88,14%	52	88,14%
Sin citogenética	7	12%	7	11,86%	7	11,86%
Total	59	100%	59	100%	59	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Anexo K



Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Figura 6. Pacientes con LMC de novo: Distribución de la muestra según respuesta citogenética e ITK2G 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Anexo L Tabla 8. Pacientes con LMC de novo: Distribución de la muestra según respuesta hematológica (trimestre). 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Respuesta	Temporalidad					
	Hematológica 3M	%	Hematológica 6M	%	Hematológica 12M	%
Si	57	96,61%	57	96,61%	57	96,61%
No	0	0%	0	0,00%	0	0,00%
Sin respuesta	2	3%	2	3,39%	2	3,39%
Total	59	100%	59	100%	59	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Anexo N Tabla 10. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según respuesta hematológica (trimestre) e ITK2G.2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Respuesta Hematológica	Temporalidad/ Grupo											
	Hematológica 3M				Hematológica 6M				Hematológica 12M			
	A	%	B	%	A	%	B	%	A	%	B	%
Si	25	100%	32	94%	25	100%	32	94%	25	100%	32	94%
No	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Sin respuesta	0	0%	2	6%	0	0%	2	6%	0	0%	2	6%
Total	25	100%	34	100%	25	100%	34	100%	25	100%	34	100%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

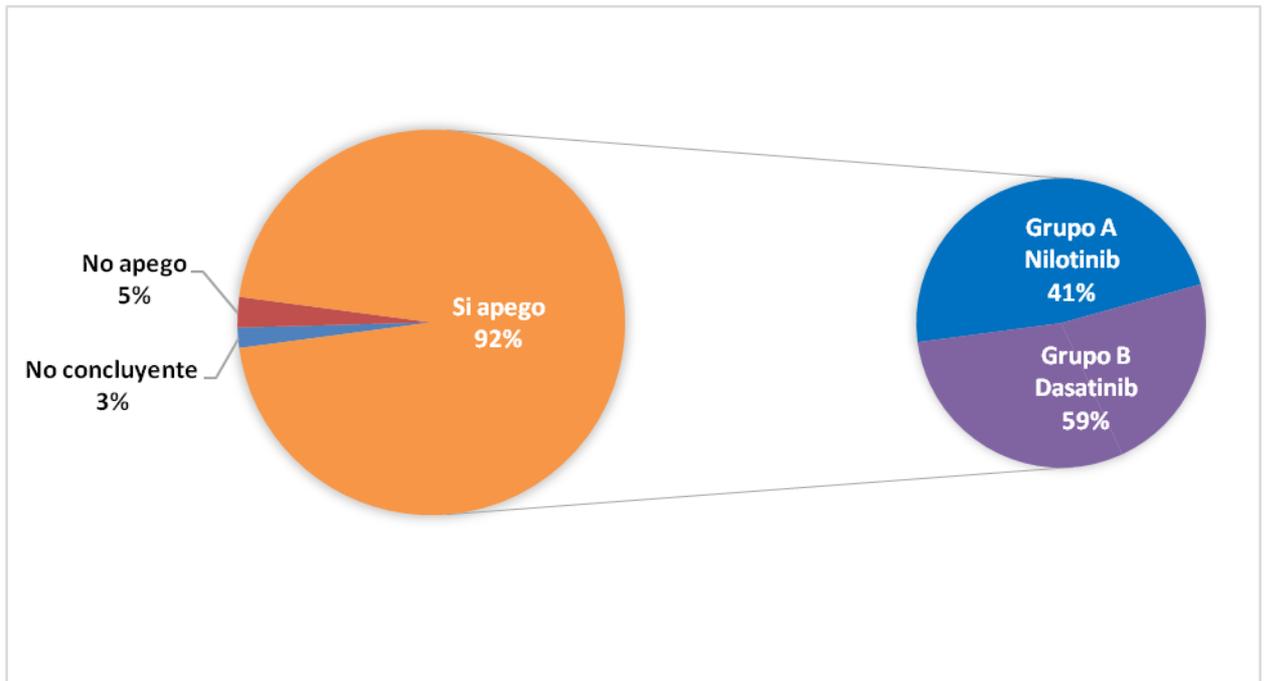
Anexo N Tabla 11. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según apego e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017

Condición de apego al tratamiento		Grupo		Total
		A	B	
No concluyente	Frecuencia	0	2	2
	Porcentaje	0,00%	5,90%	3,40%
No	Frecuencia	3	0	3
	Porcentaje	12,00%	0,00%	5,10%
Si	Frecuencia	22	32	54
	Porcentaje	88,00%	94,10%	91,50%
Total		25	34	59
		100,00%	100,00%	100,00%

Fuente: Instrumento de recolección de datos (2016)

Leyenda: No apego, si apego

Anexo Ñ



Fuente Instrumento de recolección de datos (2016)

Figura 7. Pacientes con LMC de Novo: Distribución de la muestra según apego e ITK2G. 2011-2016. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Caracas. 2017