

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: TERAPIAS ACTUALES Y FUTURAS

## TYROSINE KINASE INHIBITORS EMPLOYED FOR THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CURRENT AND FUTURE THERAPIES

Arias Sancho, Sofía<sup>1,2</sup>; Moncada Corrales, Josseline<sup>1,3</sup>; Quesada Salazar, Christopher<sup>1,4</sup>; Sánchez Romero, María Fernanda<sup>1,5</sup>; Venegas Córdoba, Priscilla<sup>1,6</sup> y Mora Román, Juan José<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup>ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-3719-2355](https://orcid.org/0000-0002-3719-2355). [sofia.ariassancho@ucr.ac.cr](mailto:sofia.ariassancho@ucr.ac.cr)

<sup>3</sup>ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-9676-4384](https://orcid.org/0000-0002-9676-4384). [josseline.moncada@ucr.ac.cr](mailto:josseline.moncada@ucr.ac.cr)

<sup>4</sup>ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-9093-7283](https://orcid.org/0000-0001-9093-7283). [christopher.quesada\\_s@ucr.ac.cr](mailto:christopher.quesada_s@ucr.ac.cr)

<sup>5</sup>ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-5796-7413](https://orcid.org/0000-0001-5796-7413). [maria.sanchezromero@ucr.ac.cr](mailto:maria.sanchezromero@ucr.ac.cr)

<sup>6</sup>ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-7267-1669](https://orcid.org/0000-0002-7267-1669). [priscilla.venegas@ucr.ac.cr](mailto:priscilla.venegas@ucr.ac.cr)

<sup>7</sup>Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-9148-3025](https://orcid.org/0000-0001-9148-3025). [juanjose.moraroman@ucr.ac.cr](mailto:juanjose.moraroman@ucr.ac.cr)

**Resumen:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales que resulta en un exceso de células del linaje granulocítico. Tiene una incidencia anual de 1 a 1,5 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales existe una relación hombres:mujeres de 1,3:1. La anormalidad genética característica y diagnóstica en esta patología es el cromosoma Filadelfia. Los tratamientos tradicionales empleados conducen a que el paciente desarrolle muchos efectos adversos. Con el avance de la medicina personalizada, se descubrieron los inhibidores de la tirosina quinasa, los cuales se establecieron debido a una mayor eficacia y una menor probabilidad de efectos adversos. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sobre el su uso para el tratamiento de la LMC. Se encontró que su descubrimiento ha sido fundamental para la terapia de pacientes con LMC, pues constituyen hoy en día la primera línea de tratamiento. No obstante, las investigaciones con respecto a su uso en esta leucemia continúan, con el propósito de combinar los tratamientos, y realizar evaluaciones de eficacia, seguridad y potencia de este tipo de fármacos.

**Palabras clave:** leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia, proteína de fusión BCR-ABL, inhibidores de la tirosina quinasa. Fuente: DeCS, BIREME.

Recibido: 14 Agosto 2019. Aceptado: 12 Septiembre 2019. Publicado: 28 Octubre 2019.

**Abstract:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal hematopoietic stem cells neoplasm that results in an excess of granulocytic lineage cells. It has an annual incidence of 1 to 1.5 cases per 100,000 inhabitants, of which there is a male:female ratio of 1.3:1. The characteristic and diagnostic genetic abnormality in this pathology is the Philadelphia chromosome. The traditional treatments used lead the patient to develop many adverse effects. With the advance of personalized medicine, tyrosine kinase inhibitors were discovered, which were established due to a greater efficacy and a lower probability of adverse effects. Therefore, the objective of this work was to conduct a review on its use for the treatment of CML. It was found that its discovery has been fundamental for the therapy of patients with CML, as they constitute today the first line of treatment. However, research regarding its use in this leukemia continues, with the purpose of combining treatments, and evaluating efficacy, safety and potency of this type of drugs.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, fusion protein BCR-ABL, tyrosine kinase inhibitors. Source: DeCS, BIREME.

## GLOSARIO

ABL: Gen Abenson.

ADNc: ADN complementario.

ARNm: ARN mensajero.

AP: fase acelerada.

ATP: adenosín trifosfato.

BCR: región de conglomerado del sitio de ruptura.

BCR-ABL: proteína producto de la traducción del gen quimérico.

BP: fase blástica.

CCyR: respuesta citogenética completa.

CP: fase crónica.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

FGFR1: receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos.

FISH: hibridación fluorescente *in situ*.

IFN- $\alpha$ : interferón  $\alpha$ .

kd: kilodalton.

LLA: leucemia linfocítica aguda.

LMC: leucemia mieloide crónica.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PFS: supervivencia libre de progresión.

PPAR: receptores del proliferador activado de peroxisoma.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.

SRC: proteína del producto del gen src del virus del sarcoma de Rous.

TKI: inhibidor (es) de la tirosina quinasa.

v-ABL: virus Abelson de leucemia murina.



## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo, caracterizado por un exceso de granulocitos. Su marcador es el cromosoma Filadelfia, resultado de una translocación entre los cromosomas 9 y 22. Dicha translocación da como resultado la producción de una proteína de fusión BCR-ABL anormal. Dicha proteína es, constitutivamente, una proteína tirosina quinasa citoplasmática activa **(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)**.

En el pasado, tratamientos como el trasplante de células madre, la radioterapia, la quimioterapia e incluso las esplenectomías eran procedimientos habituales para el tratamiento de la LMC, pero sus efectos secundarios eran significativos. En la actualidad, con el amplio conocimiento que se tiene sobre la enfermedad y el desarrollo de moléculas que actúan específicamente sobre las células que expresan la proteína BCR-ABL (inhibidores de la tirosina quinasa o TKI, por sus siglas en inglés), se ha logrado tener dentro del arsenal farmacoterapéutico una opción convencional, específica e individualizada para el tratamiento de los pacientes **(8)**.

Los TKI son agentes administrados oralmente que compiten con el adenosín trifosfato (ATP) por el sitio de unión en ABL. Esto provoca la detención de la fosforilación de la tirosina de aquellas proteínas relacionadas con las señales de transducción BCR-ABL. El resultado es la apoptosis de las células cancerígenas **(9)**.

Por ello, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sobre el uso de los TKI para el tratamiento de la LMC. Asimismo, se indagó sobre alternativas en fase preclínica y clínica relacionadas con este grupo farmacoterapéutico, las cuales se podrían emplear para el tratamiento de la enfermedad en el futuro cercano.

## MÉTODO

Para llevar a cabo la revisión, se emplearon artículos científicos entre los años 2010 y 2019 obtenidos de las bases de datos Science Direct, Google Scholar, EBSCO, Clinicaltrials.gov y

PUBMED, empleando las palabras clave: inhibidores de tirosina quinasa, leucemia mieloide crónica, BCR-ABL, cromosoma Filadelfia, diagnóstico, tratamientos, moléculas pequeñas. Dichas búsquedas se efectuaron tanto en inglés como en español.

## CARACTERÍSTICAS DE LA LMC

La LMC es una neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales caracterizada por una proliferación descontrolada de células del linaje granulocítico **(10)**. Este desorden es caracterizado por un exceso de granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos) **(5, 11, 12)**. La anormalidad genética característica y diagnóstica en esta patología es el llamado cromosoma Filadelfia. Se encuentra presente en el 95% de los pacientes **(5)**.

Esta mutación es llamada rearrreglo genómico. En dicha mutación, partes de dos cromosomas intercambian sus posiciones, dando como resultado la producción de una proteína quimérica, la sobreexpresión de un gen y la pérdida de la función de otro gen **(13)**.

Para comprender en detalle esta condición, es necesario mencionar que un *protooncogen* es aquel que participa en el crecimiento normal de las células. Una mutación en uno de ellos hace que se desarrollen células cancerosas **(14)**. La translocación que ocurre en este caso da como resultado la yuxtaposición del análogo humano del oncogén virus Abelson de leucemia murina (v-ABL, por sus siglas en inglés) del cromosoma 9 con el gen de la región de conglomerado del sitio de ruptura (BCR, por sus siglas en inglés) en el cromosoma 22. Tal situación produce el gen de fusión BCR-ABL1. Este gen posteriormente se transcribe en el ARN mensajero de BCR-ABL1, generando la proteína del mismo nombre. La identificación del gen es facilitada por la proximidad de los puntos de ruptura en el cromosoma 22. De ahí el término gen de la región de conglomerado del sitio de ruptura **(15, 16, 17)**.

Otro aspecto genético a considerar es el hecho de que un exón es la porción de gen que codifica aminoácidos **(18)**. La secuenciación del BCR

muestra cinco exones (b1 a b5). Los puntos de rupturas más frecuentes en este ocurren en los exones 1(e1), 12(b2), 13(b3) y 19(e19). Además, el punto de ruptura en el gen ABL habitualmente se produce en el exón 2(a2). Esto genera los reordenamientos e1a2, b2a2 o b3a2 y e19a2. Los productos de estos reordenamientos corresponden a proteínas de fusión de 190 (p190BCR-ABL), de 210 (p210BCR-ABL) y de 230 kd (p230BCR-ABL), asociadas principalmente a la leucemia linfocítica aguda (LLA), LMC y LMC neutrófila, respectivamente **(19)**.

La proteína conocida como p210BCR-ABL es considerada el evento iniciador de la LMC en CP (fase crónica, por sus siglas en inglés). Esta oncoproteína tiene una mayor actividad de la proteína tirosina quinasa, siendo presuntamente la responsable de su operación oncogénica. Esta es la causante de la fosforilación intracelular de diversos sustratos, los cuales participan en la activación de vías de señalización relacionadas con el incremento de la proliferación celular, las modificaciones en la diferenciación, la resistencia a la apoptosis, las alteraciones en el ciclo celular y los cambios en el citoesqueleto **(20)**.

El curso natural de la LMC no tratada puede ser bifásica o trifásica. Se empieza con una CP indolente. Esta es seguida por una fase acelerada (AP, por sus siglas en inglés), una fase blástica (BP, por sus siglas en inglés) o ambas **(4)**.

La CP tiene una permanencia variable de entre cuatro y seis años. Es caracterizada por una sobreproducción de células mieloides inmaduras y granulocitos maduros. Estas células son poco invasivas y su proliferación se restringe mayoritariamente a los tejidos hematopoyéticos, en especial sangre, médula ósea y bazo. No obstante, también puede haber infiltración en el hígado **(2, 4)**.

Por otra parte, la AP no se presenta en todos los pacientes. Pueden pasar de una CP a una blástica en el caso de una LMC bifásica. Esta tiene una duración aproximada de 18 meses, aunque se han presentado casos donde se progresa a la AP en solo

seis meses. Está caracterizada por una mayor esplenomegalia, leucocitosis y aumento en los blastos entre 10 y 30% en médula ósea y sangre periférica **(2, 21)**. Muchos de los glóbulos blancos pueden ser mieloblastos (o simplemente blastos), los cuales son formas muy jóvenes de células productoras de sangre que no se encuentran normalmente en ella. Estas no funcionan como los glóbulos blancos maduros normales **(22)**. También se reportan recuentos muy bajos de plaquetas **(16)** con respecto al conteo normal en una persona sana **(23)**.

Finalmente, la BP se considera fulminante y tiene una esperanza de vida de dos a cuatro meses. En este periodo de la enfermedad, se presenta un 30% o más de células leucémicas en la médula ósea **(2, 21)** y actúa de forma muy similar a una leucemia aguda **(21)** Los pacientes que cursan esta fase son los más resistentes al tratamiento **(2)**.

La mayoría de los casos se diagnostican cuando las personas se encuentran en CP, la cual es considerada como el inicio de la enfermedad, siendo esta estable y benigna **(2, 4, 21)**. Las AP y BP son clasificadas como avanzadas y corresponden al 15% de los pacientes al momento de ser diagnosticados **(2)**.

En la actualidad, se cree que la LMC en CP se origina a partir de una célula madre pluripotente de la médula ósea. Esta se define como una célula que tiene la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado **(24, 25, 26, 27)**.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una incidencia anual en el mundo de 1 a 1,5 casos por cada 100.000 habitantes. Puede ocurrir en todas las edades. Sin embargo, la mitad de los casos se diagnostican en personas mayores de 65 años y rara vez en niños **(5, 28)**. Como complemento, presenta una mayor incidencia entre aquellos con exposición a la radiación (5). Además, se presenta con un dominio discreto de varones, con una relación hombre:mujer de 1,3:1 **(3)**.

Esta enfermedad representa el 15% de todos los nuevos casos de leucemia en el hemisferio occidental, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100.000 adultos (2, 28). La Sociedad Americana del Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) estima que para el 2019 en Estados Unidos serán diagnosticados cerca de 8.990 casos nuevos y alrededor de 1.140 personas morirán a causa de la LMC (28).

También, se considera que más del 50% de los pacientes con LMC serán asintomáticos al momento del diagnóstico, con una esperanza de vida del 39% con respecto a la población de adultos sanos (2).

### DIAGNÓSTICO

Como se mencionó anteriormente, la LMC se caracteriza por un curso bifásico o trifásico (29). La mayoría de los pacientes se presentan en la CP que generalmente tiene un inicio insidioso en la que los síntomas pueden controlarse con bastante facilidad (4). Pero, sin una intervención médica efectiva, la enfermedad progresará a través de un período de inestabilidad creciente conocido como aceleración, hasta la transformación terminal a una enfermedad aguda de tipo leucémico (15).

Aproximadamente del 20 al 40% de pacientes con LMC son asintomáticos (4). El diagnóstico se realiza después de un hallazgo incidental de leucocitosis en un hemograma completo (4, 5). La ACS resalta el hecho de que para esta patología no se cuenta con exámenes de detección rutinarios para el diagnóstico inicial (30).

Los síntomas en la presentación son a menudo inespecíficos. Incluyen: fatiga, sudores nocturnos, pérdida de peso, molestias abdominales producto de la esplenomegalia (presente en 50 a 90% de pacientes en el momento del diagnóstico) o infarto esplénico, sangrado espontáneo y moretones (4, 5). Existen manifestaciones atípicas como trombocitosis no marcada acompañada de un recuento elevado de glóbulos blancos, además de una BP inicial sin CP detectada previamente (4).

Típicamente, las personas se presentan en CP con uno o más de los síntomas y signos que se muestran en la Tabla No. 1. Sin embargo, con la expansión de la evaluación de salud de rutina, se identifican, cada vez más, por la posibilidad de encontrar un recuento elevado de glóbulos blancos (31).

La ACS clasifica las pruebas que se puede realizar para el diagnóstico de esta patología como: pruebas de laboratorio, pruebas genéticas y estudios por imágenes (22).

**Tabla No. 1.** Síntomas y signos presentes en la LMC de acuerdo a la frecuencia. En \* se encuentran aquellas manifestaciones que levantan sospechas de la enfermedad en la AP (15).

#### Signos y síntomas Menos frecuentes

<b>Fatiga</b>	Priapismo
<b>Sudores nocturnos</b>	Hemorragias retinianas
<b>Malestar</b>	Trombosis, sangrado o ambas
<b>Pérdida de peso</b>	Dolor en los huesos
<b>Saciedad</b>	Hepatomegalia
<b>Dolor en el cuadrante superior izquierdo</b>	Linfadenopatía*
<b>Esplenomegalia</b>	Infiltración de la piel* Masa extramedular (cloroma)

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

Normalmente, se hace un recuento de eritrocitos,

de leucocitos y de plaquetas, con un conteo diferencial de los tipos de leucocitos. En pacientes con LMC es común observar un aumento significativo de los glóbulos blancos. Como complemento, se aprecia en un frotis de la muestra un incremento de células jóvenes e inmaduras (22).

Otra prueba recomendada es la de médula ósea. Dicha prueba consiste en tomar una biopsia y analizar la cantidad de células productoras de sangre contra la cantidad de adipocitos. En los pacientes con LMC es característico tener una médula hiper celular, es decir, con mayor cantidad de células productoras de sangre en comparación a lo esperado (22).

### PRUEBAS GENÉTICAS

Para el diagnóstico de la LMC se cuenta con la prueba citogenética convencional, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) (22). La PCR consiste en llevar a cabo una reacción enzimática *in vitro* mediante la enzima ADN polimerasa, permitiendo obtener un gran número de copias de una determinada secuencia de ADN (32). El método más utilizado para la identificación y la cuantificación es el PCR por transcriptasa reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), pues es más sensible para la detección de bajos números de transcriptos de BCR-ABL (3).

Por su parte, la técnica de FISH utiliza fragmentos de secuencias de ADN de una sola hebra, los cuales se unen a la hebra complementaria, y así, por su marcador fluorescente, se puede ver la ubicación del gen deseado (33). Para la detección del cromosoma Filadelfia en la LMC y la LLA se utilizan sondas de locus específicos (34).

### PRUEBAS POR IMÁGENES MÉDICAS

Las pruebas por imágenes médicas, a pesar de no ser necesarias para el diagnóstico de la LMC funcionan como una herramienta para determinar la causa de ciertos síntomas de la enfermedad. Además, apoyan el diagnóstico con imágenes de

procesos de la enfermedad como la esplenomegalia y la hepatomegalia (23).

Debido a las evidencias anteriores, se ha considerado fundamental realizar la detección de p210<sup>BCR-ABL</sup> y p190<sup>BCR-ABL</sup> en los pacientes con LMC para confirmar el diagnóstico. La detección de transcriptos del gen de fusión BCR-ABL aporta relevante información para diseñar estrategias de tratamiento apropiadas, incluido el trasplante de médula ósea y el tratamiento con *imatinib* (35). El uso de este fármaco se explicará más adelante.

### PRONÓSTICO

Se han desarrollado diversos modelos para predecir el desarrollo de esta enfermedad. El pronóstico de una persona diagnosticada con LMC va a depender de factores como: cantidad de blastos presentes en la médula ósea, edad del paciente, recuento de plaquetas y esplenomegalia. Todos estos se toman en cuenta en el sistema Sokal creado en 1984. Dicho sistema desarrolla un valor para la determinación del pronóstico (36).

Después, en 1988 se creó el puntaje Euro. Este considera, aparte de los factores mencionados anteriormente, el porcentaje de eosinófilos y de basófilos en sangre. Parte del supuesto de que cuanto mayor sea el número de estas células, el pronóstico va a ser más desfavorable (36).

Antes de que se crearan los TKI para la LMC, estos dos modelos eran muy útiles, ya que estaban validados para pacientes cuyo tratamiento era busulfan e hidroxiurea (36). Sin embargo, debido a la eficacia de los medicamentos como *imatinib*, se ha cambiado el tratamiento drásticamente. Por ello, no era clara la funcionalidad de estos modelos para predecir el pronóstico de un paciente (21).

Ante esta situación, en el 2011 se desarrolló un nuevo modelo, útil para pacientes tratados con *imatinib*, un TKI de primera línea. Se trata de la escala EUTOS, la cual solo toma como parámetro el porcentaje de eosinófilos y el tamaño del bazo. Esta es únicamente utilizada con pacientes tratados con TKI de primera línea, por lo que no puede ser

empleada con fines pronósticos en pacientes que utilicen otros fármacos de este grupo (36).

En la Tabla No. 2 se muestran los parámetros, la escala de riesgo y las implicaciones de cada una de las tres escalas existentes.

**Tabla No. 2.** Comparación de escalas pronósticas en LMC. La ecuación para la escala EURO solo es aplicable cuando la edad es mayor 50, el recuento plaquetario mayor a  $1500 \times 10^6/L$  y el porcentaje de basófilos es mayor a 3% (36).

	Escala SOKAL	Escala EURO	Escala EUTOS
<b>Parámetros (factores de riesgo)</b>	1. Esplenomegalia debajo del margen costal 2. Edad: en años 3. Recuento de plaquetas 4. Porcentaje de blastos en sangre periférica	1. Esplenomegalia debajo del margen costal 2. Edad: en años 3. Recuento de plaquetas 4. Porcentaje de blastos en sangre periférica 5. Porcentaje de eosinófilos en sangre 6. Porcentaje de basófilos en sangre	1. Esplenomegalia debajo del margen costal 2. Porcentaje de basófilos en sangre
<b>Escala de riesgo</b>	Riesgo bajo: menor a 0,8 Riesgo intermedio: entre 0,8 y 1,39 Riesgo alto: mayor a 1,39	Riesgo bajo: menor o igual a 780 Riesgo intermedio: mayor a 780 y menor o igual a 1480 Riesgo alto: mayor a 1480	Riesgo bajo: menor o igual a 87 Riesgo alto: mayor a 87
<b>Implicaciones</b>	<i>Supervivencia promedio a dos años</i> Riesgo bajo: 90% Riesgo alto: 65%	<i>Supervivencia promedio</i> Riesgo bajo: 98 meses Riesgo intermedio: 65 meses Riesgo alto: 42 meses	<i>CcyR a 18 meses</i> Riesgo bajo: 86% Riesgo alto: 66% <i>PFS a 5 años</i> Riesgo bajo: 90% Riesgo alto: 82%



## TRATAMIENTOS TRADICIONALES

El primer tratamiento empleado fue la solución de Fowler. Esta contenía trióxido de arsénico al 1%. Se utilizó en la segunda mitad del siglo XIX. Su uso era específico para controlar la fiebre, reducir la cantidad de leucocitos, disminuir el tamaño del bazo, aliviar el prurito y aminorar el grado de anemia (20).

Con el desarrollo de la quimioterapia, busulfán e hidroxiurea fueron las principales opciones terapéuticas entre 1950 y 1980. Estos medicamentos producen una respuesta hematológica y una mejoría clínica, pero no son capaces de inducir un retraso significativo de la progresión a la BP. La hidroxiurea es un inhibidor de la síntesis del ADN y el busulfán es un agente alquilante o desestabilizador de microtúbulos. Esta terapia reduce la leucocitosis hasta los valores normales, elimina las células mieloides inmaduras de la sangre periférica, y erradica los signos y los síntomas de la enfermedad (37). Sin embargo, están asociados con efectos adversos. El busulfán causa complicaciones más frecuentes y graves de citopenia irreversible y fibrosis pulmonar, hepática y cardíaca (38).

En la década de 1980 surgió el interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). El mecanismo de acción de este fármaco no es del todo conocido. Investigaciones sugieren un efecto citotóxico directo sobre las células malignas, la promoción de la inducción de respuestas inmunes antitumorales y de genes proapoptóticos (encargados de acelerar el proceso de apoptosis, creando poros en la membrana mitocondrial y afectando la interacción de las proteínas antiapoptóticas) (39, 40). Además, se relaciona con la inhibición de la angiogénesis y la introducción en el ciclo celular proliferativo de células madre malignas que se mantienen en estado de reposo (29). Todo esto contribuye a su efecto en la LMC. Esta molécula fue el primer agente en inducir respuestas citogenéticas completas en el 20 a 25% de los pacientes (20). Supuso un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad, ya que logró inducir remisiones hematológicas y citogenéticas, así como mejorar

tasas de supervivencia, en comparación con la quimioterapia de la época. El uso de IFN- $\alpha$  representó, por primera vez, la posibilidad de la eliminación de células con el cromosoma Filadelfia. Lastimosamente, su uso no fue bien tolerado en muchos pacientes, debido a los graves efectos secundarios (20, 40, 41).

Otra opción explorada fue el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Este consiste en la infusión de células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente con hemopatías malignas (42). Se desarrolló en paralelo al tratamiento farmacológico a finales de 1970 y con él, se lograron tasas de supervivencia libre de enfermedad del 50% de los pacientes, demostrando ser un potencial curativo para la LMC. La desventaja es que es aplicable solamente en una fracción de pacientes, debido a las altas mortalidad y morbilidad relacionadas con la falta de un donador compatible y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero (20, 43).

Por su parte, la radioterapia se incorporó en 1985. Se empleó principalmente para aliviar los síntomas causados por la esplenomegalia, con una mejoría de los parámetros hematológicos y el estado general de salud del paciente (20, 44).

A pesar de todo lo anterior, el enfoque del tratamiento de la LMC experimentó un cambio dramático luego de los resultados de fase 3 del estudio clínico aleatorizado internacional de interferón STI571 (IRIS) y la posterior aprobación de mesilato de imatinib en los Estados Unidos en 2001. El mesilato de imatinib fue conocido, posteriormente, como Gleevec® y representó el inicio de la medicina personalizada para su tratamiento (45).

Sobre la medicina personalizada, también conocida como de *precisión o predictiva*, se dice que consiste en la individualización de los servicios de salud de cada paciente, según la susceptibilidad que tenga hacia una enfermedad y su respuesta ante los tratamientos. A la vez que toma en cuenta los factores de comportamiento y ambientales, porque

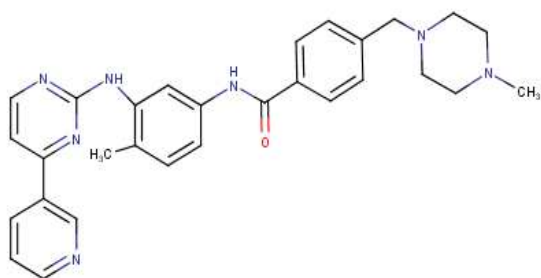


así como los factores genéticos, influyen en el desarrollo de una enfermedad (46). También, toma en cuenta las preferencias del paciente y los factores tanto sociales como económicos (47).

De una manera más amplia, los sistemas personalizados de apoyo médico abarcan dos conceptos: medicina personalizada y sistemas de apoyo a la decisión clínica. El primero se define como la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. El segundo hace referencia a cualquier programa de computación que emplea datos clínicos, biológicos y moleculares para guiar al profesional de salud a tomar una decisión en cuanto al tratamiento para cada paciente (48).

### TKI PARA EL TRATAMIENTO DE LA LMC IMANITIB

Se identificó un compuesto derivado de fenilaminopirimidina con un grupo amida en el anillo de fenilo, el cual proporcionaba actividad inhibitoria contra las tirosina quinasa, incluyendo la BCR-ABL. Se determinó que este derivado de metilpiperazina, originalmente llamado STI571 (*imatinib*), fue el mejor compuesto. Su estructura se aprecia en la Figura No. 1. Los estudios realizados demostraron que la unión se produce en el sitio de unión de ATP (49).



**Figura No. 1.** Estructura molecular del imatinib (50).

El análisis de la estructura cristalina mostró que el *imatinib* inhibe la quinasa ABL al unirse con una alta especificidad a una forma inactiva de la misma. Su necesidad de adoptar esta conformación inusual favorece la unión, contribuyendo a la alta selectividad del compuesto. Inesperadamente,

estos análisis indicaron que el grupo N-metilpiperazina adicionado para aumentar la solubilidad del fármaco mostró una interacción fuerte con ABL (49). Al bloquear de forma específica la entrada del ATP en el sitio catalítico de la molécula, se inhibe la fosforilación de sus respectivos sustratos (20).

El *imatinib* se convirtió en el tratamiento de primera línea para la LMC. Sin embargo, se ha encontrado que un porcentaje de los pacientes recién diagnosticados en la CP, y tratados con esta molécula han discontinuado la terapia, debido a falla terapéutica o a toxicidad. Por otro lado, la resistencia a *imatinib* a dosis de 400 a 600 mg está evidenciada en pacientes con LMC (51).

El desarrollo de la resistencia a *imatinib* ha sido estudiada como un proceso multifactorial. La causa predominante es la reactivación de la actividad quinasa BCR-ABL mediante mutaciones en el dominio de la quinasa y la amplificación del locus genómico BCR-ABL (52). Hasta el 2013 se habían descrito más de 100 mutaciones que afectaban a aproximadamente 70 aminoácidos y presentaban diferentes grados de relevancia clínica. Se han reportado varias en regiones que sirven como sitio de acoplamiento para *imatinib*, modificándose la flexibilidad y desestabilizando la conformación necesaria para la respectiva unión (20, 53).

Estudios *in vitro* han demostrado que la mutación T315I es la que confiere los niveles más altos de resistencia a este fármaco (20, 54). Es por esto que se recomiendan estudios moleculares para la identificación del mecanismo de resistencia. En caso de esta mutación, que consiste en la translocación de una treonina por una isoleucina en la posición 315 del gen ABL, las personas no son consideradas candidatas para los nuevos inhibidores, al no ser activados para esta (2, 55).

En suma, es importante aclarar que las mutaciones en BCR-ABL no son causadas por el uso de *imatinib*, sino que se presentan durante el desarrollo de la LMC. Las células portadoras de la mutación se seleccionan fisiológicamente por su

capacidad para sobrevivir y para crecer en presencia del tratamiento con dicho inhibidor (56).

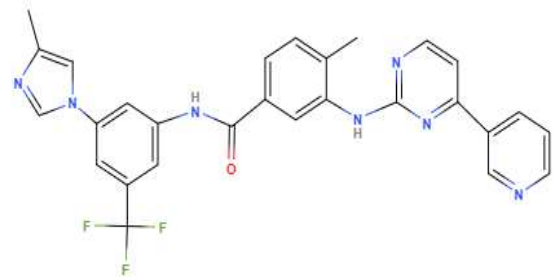
### DASANITIB Y NILOTINIB

Cerca del año 2006 fue aprobada en Estados Unidos y en la Unión Europea una nueva molécula llamada dasatinib. Este es un fármaco de administración oral que es inhibidor multiobjetivo de la tirosina quinasa de los BCR-ABL, familia de quinasas Src (proteínas del producto del gen src del virus del sarcoma de Rous), el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, por sus siglas en inglés), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, por sus siglas en inglés) (20, 51). Este nuevo medicamento demostró ser seguro y efectivo en las tres fases de la LMC con cromosoma Filadelfia positivo. Sin embargo, es utilizado como tratamiento de segunda línea, debido a que presenta resistencia en pacientes con la mutación T315I (20).

Otro tratamiento de segunda línea aprobado por primera vez por la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2007 fue el nilotinib. Es de administración oral y comercialmente se conoce como Tasisign®. El nilotinib es estructuralmente similar al imatinib (ver Figura No. 2), mas cuenta con una potencia de 20 a 50 veces mayor contra la proteína BCR-ABL (57). Así como el imatinib, el mecanismo de acción del nilotinib es inhibir la proteína uniéndose a la misma en una conformación desactivada. La diferencia radica en que el imatinib se une a la quinasa a través de los residuos Met318, Thr315, Glu286, Asp381, His361 e Ile360, mientras que el nilotinib lo hace únicamente en los primeros cuatro (57, 58, 59). Esta molécula tiene actividad contra un amplio rango de mutaciones de la proteína BCR-ABL, pero no contra la T315I (57).

Este fármaco fue aprobado por la FDA en el 2007 como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en CP o AP que hayan desarrollado resistencia o

intolerancia a tratamientos de primera línea (incluido imatinib).



**Figura No. 2.** Estructura molecular del nilotinib (58).

En el 2010, se le dio el visto bueno como tratamiento para pacientes recién diagnosticados con LMC cromosoma Filadelfia positivo en CP y más recientemente, en marzo de 2018, para el tratamiento de pacientes pediátricos (mayores a un año) con LMC cromosoma Filadelfia positivo en CP, tanto recién diagnosticados como resistentes o intolerantes a terapias de primera línea (57, 60, 61).

### BOSUTINIB Y PONATINIB

El bosutinib (Bosulif®) fue sintetizado por Wyeth y desarrollada por Pfizer. Es un TKI que demostró tener en un estudio fase III una respuesta citogenética completa a los 12 meses, sin diferencias significativas con el imatinib, pero con mayor eficacia en la respuesta molecular. Fue aprobado por la FDA en setiembre de 2012 y actualmente su aprobación se extiende a pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo recién diagnosticados. Este fármaco, al igual que los anteriores, presenta resistencia en pacientes con la mutación T315I (20, 62).

El ponatinib (Iclusig®), desarrollado por ARIAD Pharmaceuticals, es el primer TKI efectivo contra la mutación T315I. En un estudio en fase II en pacientes con la mutación T315I o que presentaron resistencia o intolerancia a dasatinib o nilotinib, demostró una respuesta mayor en pacientes en CP

con mutación T315I que en pacientes resistentes o intolerantes a los otros tratamientos. Fue aprobado por primera vez en diciembre de 2012 para pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo y en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia positivo (63).

#### ABORDAJE TERAPÉUTICO A PARTIR DE LOS TKI

Se ha denotado que el tratamiento óptimo para pacientes que fallan en el tratamiento con imatinib puede tener otras alternativas. Algunas de ellas son el aumento de la dosis de imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación, un trasplante alogénico de células madre u otros agentes antileucemiantes, como la homoharringtonina (64).

En el caso de tratamientos de segunda línea (dasatinib y nilotinib), han mostrado respuestas rápidas y eficaces (65). En estudios *in vitro*, dasatinib demostró ser 325 veces más potente que imatinib en la inhibición de la tirosina quinasa BCR-ABL. Como complemento, a diferencia de imatinib y de su derivado, nilotinib, puede unirse tanto a la forma activa como inactiva de la enzima (51, 65, 66).

En lo que respecta a modelos de línea celular, dasatinib inhibe, con excepción de una, todas las mutaciones BCR-ABL referidas a la resistencia al imatinib. Esto explica, en parte, la mayor eficacia reportada *in vitro*. Además, las respuestas hematológicas y citogenéticas han demostrado ser duraderas con este medicamento en estudios clínicos de fase II. Por esto, en aquellos pacientes que mostraron resistencia a las dosis convencionales de imatinib o que han presentado eventos adversos severos, se ha propuesto cambiar a dasatinib. Esta propuesta implica dosis de 100 o 140 mg en la CP y 140 mg en las AP y BP (51).

Por ello, se llevó a cabo un estudio clínico realizado en México en un grupo de pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento de primera línea. El mismo demostró que con dasatinib se logró una respuesta favorable, con una respuesta hematológica temprana y a 12 meses de iniciado el

tratamiento, al igual que una respuesta molecular mayor (66).

Cabe señalar que con el fin de verificar que el tratamiento de la LMC está teniendo los efectos esperados, se realizan recuentos sanguíneos, biopsias de médula ósea y PCR de sangre y/o médula ósea. Existen tres tipos de respuesta ante el tratamiento: hematológica (número de células en la sangre), citogenética (cuantificación de los cromosomas alterados, por muestra de médula ósea o mediante la FISH) y molecular (número de células leucémicas en sangre, usando la PCR) (67).

Los resultados que se deben de obtener en cada prueba para posterior clasificación en alguna de las categorías mencionadas anteriormente se esquematizan en la Figura No. 3.

#### SITUACIÓN EN COSTA RICA

Según información brindada por una de las representantes médicas, específicamente del área de hematología de Novartis Oncology, actualmente hay un aproximado de 295 pacientes con LMC siendo tratados en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). De ellos, 200 utilizan imatinib, 80 nilotinib y 15 dasatinib.

En Costa Rica, el diagnóstico y el seguimiento molecular de las personas con LMC, tanto adultos como niños, se realiza en el Hospital Nacional de Niños. El tratamiento con imatinib representa una inversión de aproximadamente 6.000.000 millones de dólares (68).

De todos estos fármacos, sólo el imatinib se encuentra en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la CCSS. En caso de necesitar medicamentos de segunda línea, como el dasatinib o el nilotinib, estos deben ser solicitados por el especialista a la Dirección de Farmacoepidemiología (68). Para la elección del tratamiento, se toma en consideración los lineamientos de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) respecto al uso de estos fármacos.

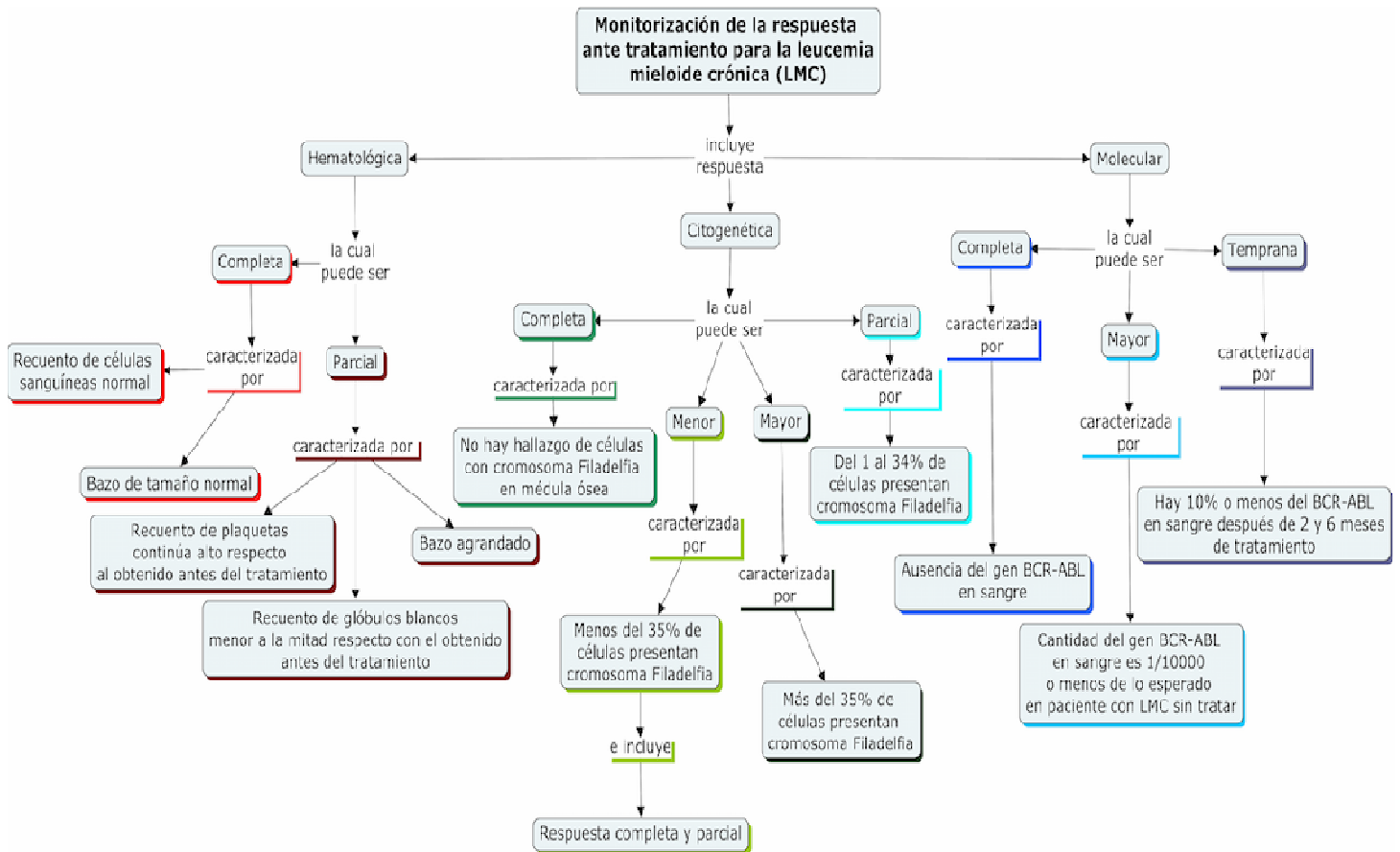


Figura No. 3. Monitorización de la respuesta ante el tratamiento para pacientes con LMC (67).

**TRATAMIENTOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

A continuación se encuentran los resultados obtenidos al realizar una búsqueda en la página web de estudios clínicos asociados a la FDA. Para ello, se utilizaron las palabras clave chronic myeloid leukemia y tyrosine kinase inhibitor (69). Los resultados obtenidos se aprecian en la Tabla No. 3.

En total se encontraron 90 estudios. De ellos, 16 son de fase I, 58 de fase 2, 13 se hallan en fase III y tres en fase IV. Además, de los estudios efectuados, el 28% se encuentran en fase de reclutamiento o previa al mismo, un 33% han sido completados y un 11% terminados.

De todo lo anterior, existen 14 estudios clínicos con resultados. La mayoría implican combinaciones de tratamientos, como por ejemplo qué tan bien funciona la terapia con clorhidrato de pioglitazona y el inhibidor de la tirosina quinasa en el tratamiento de pacientes con LMC que han regresado después de una recaída. Los receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPAR, por sus siglas en inglés) pertenecen a una subfamilia de receptores de hormonas nucleares que regulan la transcripción de genes a través de la activación de un ligando PPAR. Uno de estos ligandos es la pioglitazona. Estudios han demostrado que tiene un efecto antitumoral que inhibe el crecimiento celular en varios tipos de



neoplasias malignas humanas, incluidas líneas celulares de leucemia (70).

Otro de los estudios se enfocó en evaluar la eficacia y la seguridad de nilotinib 300 mg dos veces al día en pacientes en CP de leucemia mieloide que se hicieron intolerantes al tratamiento de primera línea con imatinib o dasatinib (71).

Además, otra observación buscó averiguar si la interleucina 11 (IL-11) (Neumega®) podía aumentar el recuento de plaquetas en pacientes con LMC que desarrollaron recuentos bajos de

plaquetas mientras recibían tratamiento con imatinib u otros inhibidores de la tirosina quinasa.

La IL-11 es una citoquina derivada de células estromales, que desempeña un papel importante en los sistemas hematopoyéticos, reduciendo la incidencia y la severidad de la trombocitopenia asociada con la quimioterapia. Se utilizan dosis bajas para tratar y para prevenir la trombocitopenia en pacientes con LMC que han desarrollado esta complicación mientras reciben tratamiento con imatinib (72).

**Tabla No. 3.** Estudios clínicos relacionados con el uso de TKI para el tratamiento de LMC y sus fases de desarrollo.

Estatus del estudio	Fases de estudio			
	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Reclutando	5	19	1	—
No reclutando aún	—	2	1	—
Activos pero no reclutando	1	7	4	1
Abandonados	—	1	—	—
Completados	6	20	4	—
Terminados	3	5	2	—
Desconocido	1	4	1	2

**CONCLUSIONES**

El descubrimiento de los inhibidores de la tirosina quinasa fue fundamental para la terapia de pacientes con LMC, pues constituyen hoy en día la primera línea de tratamiento. Además, mediante la medicina personalizada se logró la obtención de una terapia dirigida molecularmente para una

enfermedad compleja con alteraciones genéticas. Esta ha logrado aumentar significativamente los porcentajes de sobrevivencia de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento. Por ello, la importancia de las moléculas inhibitoras de la tirosina quinasa reside en que es una terapia direccionada que permite una menor probabilidad para la obtención de menos efectos secundarios en



el paciente. Desde la invención de imatinib, se han logrado producir otras opciones dirigidas a pacientes (dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) que con el tiempo desarrollan resistencia a esta molécula o responden mejor a otras.

Por ello, las investigaciones con respecto a su uso en LMC continua. Actualmente existen 14 estudios clínicos con resultados. La mayoría implican combinaciones de tratamientos, evaluaciones de eficacia, seguridad, potencia y la utilización de otras moléculas para mejorar el tratamiento frente a este tipo de cáncer.

### FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes de la Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica de la Sede Rodrigo Facio en la ciudad de San José.

### REFERENCIAS

- Rowley LD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature*. 1973; 243(5405):290-293.
- Morales C, Torres V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med*. 2010; 24(1):97-108.
- Pavón Mora V, Hernández Ramírez P, Martínez Antuña G, Agramonte Llanes O, Jaime Fagundo JC, Bravo Regueiro J. Leucemia mieloide crónica: Actualización en Citogenética y Biología Molecular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2005; 21(2).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Fourth edition. International Agency for Research on Cancer: Lyon; 2008. p. 439.
- Hanlon K, Copland M. Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*. 2017; 45(5):287-291.
- Palejwala AH, O'Connor KP, Shi H, Villeneuve L, Scordino T, Glenn CA. Chronic myeloid leukemia manifested as myeloid sarcoma: Review of literature and case report. *J Clin Neurosci*. 2019 Jun; 64:269-276. doi: 10.1016/j.jocn.2019.04.011
- Schwartz LC, Mascarenhas J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Rev*. Jan 2019; 33:74-81. doi: 10.1016/j.blre.2018.07.004
- American Cancer Society. Terapias dirigidas para la leucemia mieloide crónica. American Cancer Society. 2018. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/terapias-dirigidas.html>
- Shimabukuro-Vornhagen A, Rothe A, Nogova L, Kochanek M, Scheid C, von Bergwelt-Baildon M. Improvement of platelet dysfunction in chronic myelogenous leukemia following treatment with imatinib: a case report. *J Med Case Reports*. 2011 May; 5:215. doi: [10.1186/1752-1947-5-215](https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-215)
- Pasic I, Lipton JH. Current approach to the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res*. 2017 Apr; 55:65-78. doi: 10.1016/j.leukres.2017.01.005.
- Radich JP, Mauro MJ. Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Aug; 31(4):577-587.
- Alonso Castellanos S, Soto Céliz M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, Miján de la Torre A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp*. 2014 Feb; 29(2):259-268.
- Peralta-Rodríguez R, Valdivia A, Mendoza M, Rodríguez J, Marrero D, Panigua L et al. Los genes del cáncer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53(Supl 2):S178-S187.
- Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Instituto Nacional del Cáncer. 2015. Consultado: 16 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturalez-a/que-es>
- Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. Apr 2015; 386(9976):1447-1459.
- Ge XQ, Tanaka K, Mansyur A, Tazawa H, Iwato K, Kyo T et al. Possible prediction of myeloid and lymphoid crises in chronic myelocytic leukemia at onset by determining the methylation status of the major breakpoint cluster region. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; 126(2):102-110.
- Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal



breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984 Jan; 36(1):93-99.

18. National Human Genome Research Institute. Exon. National Human Genome Research Institute. 2019. Consultado: 16 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Exon>
19. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. Nov 2000; 96(10):3343-3356.
20. Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gac Med Mex*. 2013; 149:646-654.
21. American Cancer Society. Fases de la leucemia mieloide crónica. American Cancer Society. 2018. Consultado: 12 de mayo de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
22. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar la leucemia mieloide crónica. American Cancer Society. 2018. Consultado: 9 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
23. American Cancer Society. Sangrado o recuento bajo de plaquetas. American Cancer Society. 2016. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/recuentos-sanguineos-bajos/sangrado.html>
24. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Rev Cubana Med*. 2011; 50(4):338-340.
25. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004; 20(3).
26. California's Stem Cell Agency. Definiciones de células madre. California's Stem Cell Agency. 2008. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.cirm.ca.gov/our-progress/definiciones-de-células-madre>
27. Instituto Nacional del Cáncer. Pluripotente. Instituto Nacional del Cáncer. 2019. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/pluripotente>
28. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia. American Cancer Society. 2019. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>
29. Avila Cabrera OM, Expósito Delgado YC, González Pinedo L, Espinosa Estrada E, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG et al. Aspectos diagnósticos, evolutivos y terapéuticos de la leucemia mieloide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014; 30(1): 47-58.
30. American Cancer Society. ¿Se puede detectar la leucemia mieloide crónica en sus comienzos? American Cancer Society. 2018. Consultado: 9 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/deteccion.html>
31. Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia: Mechanisms of Resistance and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25(5):981-995. doi: 10.1016/j.hoc.2011.09.004.
32. Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en Discapacidad*. 2013; 2(2):70-78.
33. National Human Genome Research Institute. Hibridación fluorescente in situ. National Human Genome Research Institute. 2019. Consultado: 15 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/factsheets/Hibridacion-fluorescente-in-situ>
34. Lavaut Sánchez K, Hernández Aguilar N, Ruiz Moleón V. Hibridación *in situ* fluorescente: herramienta en el diagnóstico de las hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016; 32(1):99-109.
35. Artigas CG, Melo A, Roa JC, Roa I, Quijada I, Vittini C et al. Transcritos de fusión del gen BCR-ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Int J Morphol*. 2003; 21(3):205-209.
36. Kuntegowdanahalli LC, Kanakasetty GB, Thanky AH, Dasappa L, Jacob LA, Mallekavu SB et al. Prognostic and predictive implications of Sokal, Euro and



- EUTOS scores in chronic myeloid leukaemia in the imatinib era – experience from a tertiary oncology centre in Southern India. *Ecancermedalscience*. 2016 Oct; 10:679.
37. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica: una perspectiva mexicana. *Rev Hematol Mex*. 2011; 12(4):267-275.
  38. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999; 94(5):1517-1536.
  39. Lizaraso F, Fujita R. Bases Moleculares de la Apoptosis, Implicancias Clínicas y Terapéuticas. *Rev Peru Cardiol*. 2000; 26(1):26-45.
  40. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged Survival in Chronic Myelogenous Leukemia after Cytogenetic Response to Interferon- $\alpha$  Therapy. *Ann Intern Med*. Feb 1995; 122(4):254-261.
  41. Allan NC. Therapeutic options in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 1989 Mar; 3(1):45-52.
  42. Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004; 20(2).
  43. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*. 1998 Oct; 352(9134):1087-1092.
  44. Goldman JM, Daley GQ. Chronic Myeloid Leukemia—A Brief History. En: Melo JV, Goldman JM, editores. *Myeloproliferative Disorders*. Berlin: Springer; 2007. p. 1-13.
  45. Arora R. Comprehensive Monitoring of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Adv Mol Pathol*. 2018; 1(1):43-50.
  46. Horesh Bergquist S, Lobelo F. The Limits and Potential Future Applications of Personalized Medicine to Prevent Complex Chronic Disease. *Public Health Rep*. 2018; 133(5):519-522.
  47. Sigman M. Introduction: Personalized medicine: what is it and what are the challenges? *Fertil Steril*. 2018; 109(6):944-945.
  48. Banjar HR. Personalized Medicine Support System for Chronic Myeloid Leukemia Patients. [Tesis doctoral]. Adelaide: The University of Adelaide. Faculty of Engineering, Computer and Mathematical Sciences. 2018.
  49. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discover*. 2002; 1(7):493-502.
  50. Pubchem. Imatinib. US National Library of Medicine. 2019. Consultado: 23 de junio de 2019. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib>
  51. Orozco JJ, Valencia JE, Aiello E, Ribon G, Guerrero F, García R et al. Costo efectividad del dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinib. *CES Medicina*. 2010; 24(2):31-46.
  52. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007; 8(11):1018-1029.
  53. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003; 102(1):276-283.
  54. Ernst T, Hoffmann J, Erben P, Hanfstein B, Leitner A, Hehlmann R et al. ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008; 93(9):1389-1993.
  55. Combariza JF, Rodríguez ML, García J, de los Ríos MA, Gálvez K, Cardona A. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2008; 12(3):126-142.
  56. Diamond JM, Melo JV. Mechanisms of resistance to BCR-ABL kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(Suppl 1):12-22.



57. Breccia M, Alimena G. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2010; 34(2):129-134.
58. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer.* 2006; 94(12):1765-1769.
59. Alqasim AMZ, Obaid GM, Yaseen YG, Alwan AF. Effects of nilotinib on platelet function in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leuk Res Rep.* 2019; 11:46-50. doi: 10.1016/j.lrr.2018.05.003.
60. Food and Drug Administration. FDA approves nilotinib for pediatric patients with newly diagnosed or resistant/intolerant Ph+ CML in chronic phase. Food and Drug Administration. 2018. [Fecha de recuperación: 15 de junio de 2019] Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nilotinib-pediatric-patients-newly-diagnosed-or-resistant-intolerant-ph-cml-chronic>
61. Heimbach T, Lin W, Hourcade-Potelleret F, Tian X, Combes FP, Horvath N et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Supplement Nilotinib Pharmacokinetics and Confirm Dose Selection in Pediatric Patients. *J Pharm Sci.* 2019; 108(6):2191-2198.
62. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to bosutinib for treatment of newly-diagnosed PH+ CML. Food and Drug Administration. 2017. [Fecha de recuperación: 30 de junio de 2019] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-bosutinib-treatment-newly-diagnosed-ph-cml>
63. Bendek del Prete G. Ponatinib y bosutinib: nuevos inhibidores de tirosinkinasa (ITK). *Hematología.* 2015; 19(3):255-258.
64. Zhu Y, Pan L, Hong M, Liu W, Qiao C, Li J et al. The combination therapy of imatinib and dasatinib achieves long-term molecular response in two imatinib-resistant and dasatinib intolerant patients with advanced chronic myeloid leukemia. *J Biomed Res.* 2016; 30(6):525-528.
65. Shiseki M, Yoshida C, Takezako N, Ohwada A, Kumagai T, Nishiwaki K. Dasatinib rapidly induces deep molecular response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients who achieved major molecular response with detectable levels of *BCR-ABL1* transcripts by imatinib therapy. *Int J Clin Oncol.* 2017; 22(5):972-979.
66. Santos-Macías JE, Baez de la Fuente E, Salas-Delgado A. Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. *Gac Med Mex.* 2016; 152:334-338.
67. American Cancer Society. ¿Cómo se sabe si el tratamiento de la leucemia mieloide crónica surte efecto? American Cancer Society. 2018. [Fecha de recuperación: 22 de junio de 2019] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/esta-siendo-eficaz-el-tratamiento.html>
68. Varela-Briceño C, Rodríguez-Pineda M, Jiménez-Morales F, Richmond-Navarro J, Granado-Barrero A, Morera-Araya E et al. Situación actual de la leucemia mieloide crónica en Costa Rica. *Acta Med Costarric.* 2018 Mar; 60(1):21-26.
69. US National Library of Medicine. Clinical Trials. US National Library of Medicine. 2019. [Fecha de recuperación: 18 de abril de 2019] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
70. Saiki M, Hatta Y, Yamazaki T, Itoh T, Enomoto Y, Takeuchi J et al. Pioglitazone inhibits the growth of human leukemia cell lines and primary leukemia cells while sparing normal hematopoietic stem cells. *Int J Oncol.* 2006; 29(2):437-443.
71. US National Library of Medicine. Tyrosine kinase inhibitor and chronic myeloid leukemia. US National Library of Medicine. 2019. [Fecha de recuperación: 15 de junio de 2019] Disponible en: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tyrosine+kinase+inhibitor&cond=chronic+myeloid+leukemia&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=With&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tyrosine+kinase+inhibitor&cond=chronic+myeloid+leukemia&age_v=&gndr=&type=&rslt=With&Search=Apply)
72. Ault P, Kantarjian H, Welch MA, Giles F, Rios MB, Cortes J. Interleukin 11 May improve thrombocytopenia associated with Imatinib mesylate therapy in chronic Myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2004; 28(6):613-618.

### Correspondencia

**Mora Román, Juan José**

juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

