

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v26i1.1](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.1)

# Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares

## Chronic myeloid leukemia: Clinical challenges in the treatment of tyrosine kinase inhibitor resistance and cardiovascular complications.

Carolina García,<sup>1</sup> Rocío Luna,<sup>1,2</sup> Tania Martínez,<sup>1</sup> Jessica Nájera,<sup>1</sup> Ángel Carrillo,<sup>1</sup> Gilberto Barranco<sup>1,3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia mieloide crónica ha transformado su pronóstico gracias a la administración de inhibidores de tirosina cinasa. Sin embargo, la aparición de resistencia y complicaciones cardiovasculares continúa siendo un reto, particularmente en América Latina.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 45 años con leucemia mieloide crónica en fase crónica, portador de la mutación T315I, quien fue tratado con ponatinib tras pérdida de respuesta molecular mayor con imatinib. El paciente alcanzó respuesta molecular profunda (MR4.5), pero tuvo una trombosis venosa profunda que requirió suspensión temporal del fármaco, anticoagulación y ajuste de dosis. La terapia se reanudó a 30 mg diarios, con lo que logró mantener la respuesta sin recurrencia trombótica.

**CONCLUSIONES:** La experiencia demuestra que es posible lograr un control profundo y sostenido de la enfermedad con un tratamiento integral que equilibre eficacia y seguridad. Este enfoque resulta especialmente relevante en contextos latinoamericanos, donde persisten desafíos en acceso a tratamientos, diagnóstico oportuno y seguimiento molecular.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia mieloide crónica; pronóstico; inhibidores de tirosina cinasa; América Latina.

### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic myeloid leukemia prognosis has significantly improved with tyrosine kinase inhibitors. However, treatment resistance and cardiovascular complications remain challenges, especially in Latin America.

**CLINICAL CASE:** A 45-year-old male patient diagnosed with chronic-phase chronic myeloid leukemia carrying the T315I mutation, who was treated with ponatinib after loss of major molecular response on imatinib. The patient achieved a deep molecular response (MR4.5) but developed deep vein thrombosis, prompting temporary treatment suspension, anticoagulation, and dose adjustment. Therapy was resumed at 30 mg daily, maintaining response without recurrence.

**CONCLUSIONS:** This experience demonstrates that deep and sustained disease control is achievable through comprehensive management, balancing efficacy and safety. Such an approach is especially critical in Latin America, where challenges in access to treatment, timely diagnosis, and molecular follow-up persist.

**KEYWORDS:** Chronic myeloid leukemia; Prognosis; Tyrosine kinase inhibitors; Latin America.

<sup>1</sup> Hospital Central Militar, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México.

<sup>3</sup> Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** 29 de octubre 2024

**Aceptado:** 3 de marzo 2025

### Correspondencia

Gilberto Barranco Lampón  
drgibalampon@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

García C, Luna R, Martínez T, Nájera J, Carrillo A, Barranco G. Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares. Hematol Méx 2025; 1: 1-11.

## ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa con incidencia anual de 2 casos por cada 100,000 personas. Representa aproximadamente el 15% de los casos de leucemia diagnosticados en adultos. Se estima que en 2024 se diagnosticaron alrededor de 9280 nuevos casos de leucemia mieloide crónica en Estados Unidos y aproximadamente 1280 pacientes morirán a causa de la enfermedad debido a su alta prevalencia en la actualidad.

Desde la introducción del imatinib en el año 2000, la mortalidad anual por leucemia mieloide crónica ha disminuido del 10-20% al 1-2%. La mortalidad específica por leucemia mieloide crónica es del 0.5-1%. Como consecuencia, la prevalencia de esta enfermedad en Estados Unidos, que se estimaba en unos 30,000 casos en el año 2000, ha aumentado en aproximadamente 9000 casos por año, para llegar a más de 150,000 casos en 2024. Las primeras estimaciones indican que la prevalencia de la leucemia mieloide crónica alcanzaría una meseta de aproximadamente 180,000 casos para los años 2030-2040.<sup>1</sup>

En México y Latinoamérica, el panorama de la leucemia mieloide crónica tiene características particulares. Aunque el acceso a los inhibidores de tirosina cinasa ha mejorado la supervivencia de los pacientes, persisten retos relacionados con la resistencia al tratamiento y los efectos adversos cardiovasculares. Algunos factores (edad más joven al diagnóstico, diferencias en el acceso a terapias de segunda y tercera generación y limitaciones en la vigilancia molecular) plantean desafíos específicos en la región.<sup>2,3</sup>

Este artículo revisa el tratamiento de la leucemia mieloide crónica mediante el análisis de un caso clínico representativo de resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa y complicaciones cardiovasculares asociadas, con un enfoque

particular en los retos y estrategias en el contexto latinoamericano.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años, residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos relevantes. Fue diagnosticado con leucemia mieloide crónica en fase crónica, confirmada mediante cariotipo que mostró cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

El paciente inició tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg al día. A los 6 meses logró una respuesta citogenética completa y, a los 12 meses, una respuesta molecular mayor (BCR-ABL1  $\leq$  0.1%).

Dieciocho meses después del inicio del tratamiento, el paciente tuvo pérdida de la respuesta molecular mayor, con incremento de las concentraciones de BCR-ABL1 al 5% (escala internacional). El estudio mutacional identificó la mutación T315I en el dominio de cinasa de BCR-ABL, conocida por conferir resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación.

Se inició tratamiento con ponatinib a dosis de 45 mg cada 24 horas, debido a su eficacia contra la mutación T315I. A los 6 meses de tratamiento con ponatinib, el paciente recuperó la respuesta molecular mayor.

A los 6 meses de tratamiento, el paciente tuvo trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo, manifestada como edema y dolor. La ultrasonografía Doppler confirmó un trombo en la vena femoral.

Se suspendió temporalmente el ponatinib y se inició anticoagulación con enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. Una vez que se curó la trombosis venosa profunda, se redujo la dosis de ponatinib a 30 mg diarios para minimizar el

riesgo de eventos cardiovasculares. La anticoagulación se continuó con rivaroxabán en dosis de mantenimiento.

Se solicitó interconsulta con cardiología para el tratamiento integral del riesgo cardiovascular, que incluyó control estricto de la presión arterial y el perfil lipídico.

A los 12 meses de tratamiento con la dosis ajustada de ponatinib, el paciente alcanzó una respuesta molecular profunda (MR4.5) sin recurrencia de eventos tromboembólicos durante el seguimiento.

## DISCUSIÓN

### Epidemiología de la leucemia mieloide crónica en México

La leucemia mieloide crónica en Latinoamérica tiene características epidemiológicas particulares en comparación con otras regiones, lo que plantea retos únicos para su diagnóstico y tratamiento. Según el Global Burden of Disease Study, la incidencia y prevalencia de la leucemia mieloide crónica en esta región han mostrado un incremento progresivo en las últimas décadas, debido, en parte, a una mayor capacidad diagnóstica y al envejecimiento de la población.

En 2019, se estimó que en México la leucemia mieloide crónica afectaba a aproximadamente 0.2-0.4 personas por cada 100,000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 0.2-0.3 casos por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, estas estadísticas provienen de registros poblacionales no especializados en cáncer, lo que podría generar datos no completamente representativos de la realidad y de lo observado en la práctica cotidiana.<sup>4,5,6</sup>

Un ejemplo de esto es la proporción de pacientes con leucemia linfocítica crónica en relación con

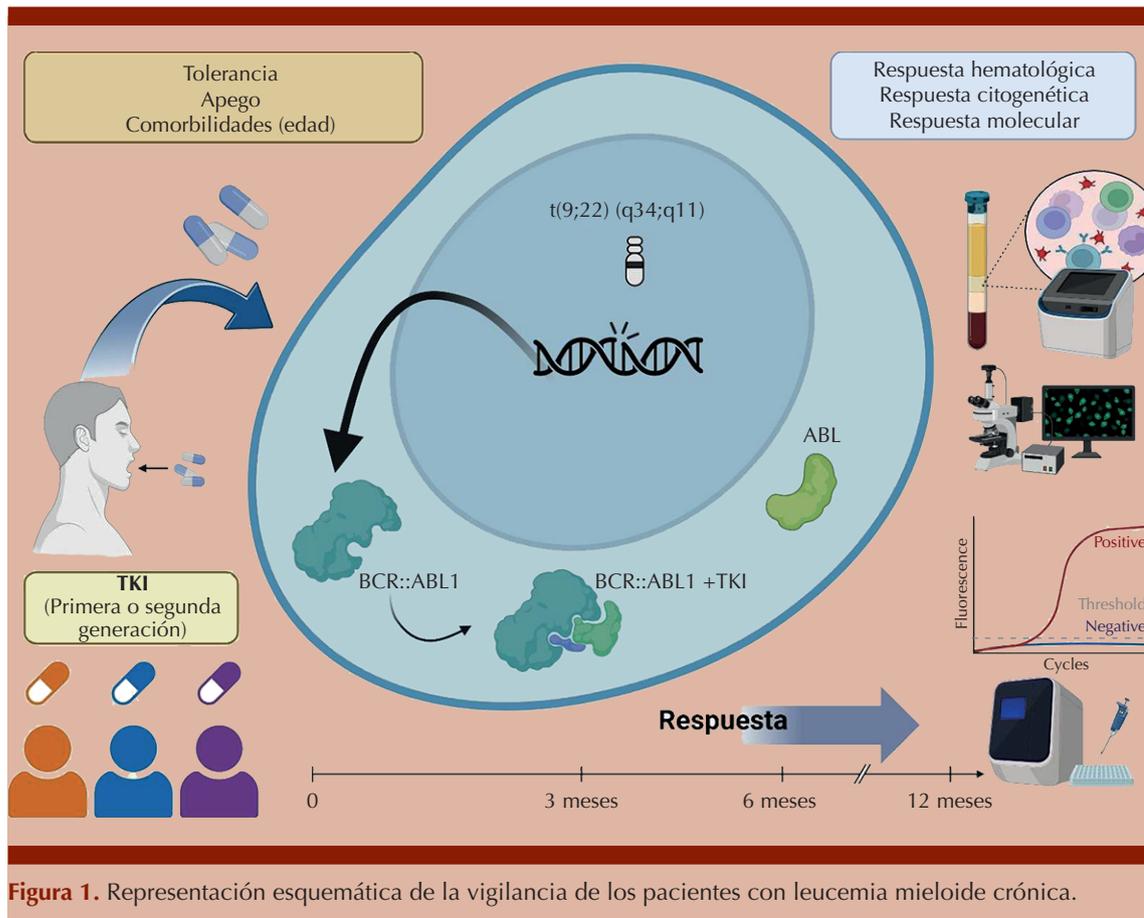
los pacientes con leucemia mieloide crónica. Mientras que en Estados Unidos la leucemia linfocítica crónica es la leucemia crónica más frecuente, en México no suele observarse de la misma manera. Algunos estudios indican que la leucemia crónica más común en México es la leucemia mieloide crónica.<sup>4</sup>

Otro aspecto relevante en la epidemiología de la leucemia mieloide crónica en México y otros países de Latinoamérica es la edad al momento del diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico en estas regiones es considerablemente menor, alrededor de 40 y 50 años, en comparación con los 66 años que se reportan como mediana de edad en Estados Unidos. Esta diferencia podría estar influida por factores genéticos, ambientales y socioeconómicos que afectan a las poblaciones de Latinoamérica.<sup>2,3,7</sup>

El hecho de que los pacientes en México se diagnostiquen a una edad más temprana implica que, muy probablemente, dependerán del tratamiento durante un tiempo más prolongado. Esto aumenta la probabilidad de que necesiten segundas o terceras líneas de tratamiento a lo largo de su vida, lo que también conlleva mayor riesgo de efectos adversos a largo plazo. Además, representa una carga económica más significativa para los pacientes y para los sistemas de salud.<sup>8,9,10</sup>

### Vigilancia de la respuesta al tratamiento en la leucemia mieloide crónica

La vigilancia de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica es decisiva para evaluar la efectividad de la terapia y ajustar las estrategias de tratamiento de manera oportuna. La respuesta al tratamiento se evalúa en varios aspectos, desde la respuesta hematológica hasta la molecular y utiliza guías internacionales que se han actualizado en función de los avances terapéuticos y tecnológicos.<sup>11,12</sup> **Figura 1**



**Figura 1.** Representación esquemática de la vigilancia de los pacientes con leucemia mieloide crónica.

### Respuesta hematológica completa

La respuesta hematológica completa es el primer hito en la evaluación del tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Se caracteriza por la normalización de los recuentos de células sanguíneas periféricas, la desaparición de síntomas relacionados con la enfermedad y la involución completa de la organomegalia (principalmente esplenomegalia) detectada clínicamente o mediante estudios de imagen. Esta respuesta suele observarse durante los primeros tres meses de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

La ausencia de una respuesta hematológica completa temprana puede ser indicativa de resistencia al tratamiento y requiere una reeva-

luación exhaustiva del tratamiento, que incluye estudios de mutaciones del gen BCR-ABL y la evaluación del apego al tratamiento. La respuesta hematológica completa no solo es un marcador de eficacia inicial, sino que también tiene implicaciones de pronóstico importantes porque su obtención temprana se asocia con mejores tasas de respuesta citogenética y molecular a largo plazo.<sup>12</sup>

### Respuesta citogenética

La respuesta citogenética se refiere a la reducción o desaparición de las células que contienen el cromosoma Filadelfia (Ph+). Esta respuesta se clasifica en parcial (1-35% de células Ph+) y completa (0% de células Ph+), y su evaluación

mediante cariotipo o FISH es decisiva en las primeras etapas del tratamiento. Por lo general, se espera una respuesta citogenética completa en los primeros 12 meses de tratamiento. La ausencia de respuesta citogenética completa puede ser un indicador de mal pronóstico y podría requerir un cambio en el tratamiento.

Las metas de respuesta son las mismas con el tratamiento de primera y de segunda línea. En la actualidad ya no se recomienda la vigilancia citogenética de rutina, excepto en casos en los que la vigilancia molecular no sea posible, como en translocaciones atípicas, transcripciones inusuales o aberraciones cromosómicas adicionales.<sup>1,11,12</sup>

### Respuesta molecular

La respuesta molecular es el nivel más sensible de vigilancia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y se basa en la cuantificación del transcrito BCR-ABL1 mediante PCR cuantitativa (qPCR) en la escala internacional.

*Respuesta molecular mayor:* definida como una reducción de la concentración de BCR-ABL1 a  $\leq 0.1\%$  en la escala internacional. Es el objetivo terapéutico decisivo para garantizar un control adecuado de la enfermedad a largo plazo.

*Respuesta molecular profunda: MR4:* se define como una reducción del BCR-ABL1 a  $\leq 0.01\%$  en la escala internacional o la ausencia del transcrito detectable en una muestra con sensibilidad de, al menos, 10,000 copias de ABL1.

*MR4.5:* se define como una reducción del BCR-ABL1 a  $\leq 0.0032\%$  en la escala internacional o la ausencia del transcrito detectable en una muestra con sensibilidad de, al menos, 32,000 copias de ABL1.

Las respuestas moleculares profundas (MR4 y MR4.5) son especialmente relevantes porque

se asocian con mayor probabilidad de remisión libre de tratamiento en pacientes cuidadosamente seleccionados. Alcanzar y mantener estas respuestas es una meta en el tratamiento a largo plazo y su evaluación regular permite decisiones terapéuticas informadas, como la posibilidad de reducir dosis o suspender el tratamiento.

### Frecuencia de la vigilancia

La vigilancia de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica es un componente decisivo para evaluar la eficacia terapéutica, detectar resistencia y ajustar estrategias. Este proceso incluye la vigilancia citogenética y molecular siguiendo las recomendaciones internacionales de las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y ELN (European LeukemiaNet).<sup>11,12</sup>

### Vigilancia de la respuesta citogenética

La respuesta citogenética evalúa la proporción de células con el cromosoma Filadelfia (Ph+) mediante cariotipo convencional.

*Frecuencia recomendada:* durante los primeros 12 meses se sugiere realizar evaluaciones cada 3 a 6 meses si la vigilancia molecular no está disponible o si existen translocaciones atípicas o aberraciones cromosómicas adicionales. Posteriormente, solo se recomienda en casos seleccionados en los que la vigilancia molecular no sea factible.

Objetivos terapéuticos:

*Respuesta citogenética completa:* 0% de células Ph+.

*Significado pronóstico:* la respuesta citogenética completa a los 6-12 meses de tratamiento se asocia con mayor control de la enfermedad y mejor supervivencia a largo plazo. La ausencia de respuesta citogenética completa en este

período puede sugerir resistencia y requiere un cambio en el tratamiento.

### Vigilancia de la respuesta molecular

La respuesta molecular se basa en la cuantificación del transcrito BCR-ABL1 mediante PCR cuantitativa (qPCR) en la escala internacional.

Frecuencia recomendada:

- Primeros 12 meses: evaluaciones cada 3 meses.
- Después de 12 meses: cada 3-6 meses si se ha alcanzado una respuesta molecular mayor.

Objetivos terapéuticos decisivos:

- A los 3 meses: BCR-ABL1  $\leq$  10%.
- A los 6 meses: BCR-ABL1  $\leq$  1%.
- A los 12 meses: respuesta molecular mayor (BCR-ABL1  $\leq$  0.1%).

*Respuesta molecular profunda (MR4 y MR4.5):* BCR-ABL1  $\leq$  0.01% y  $\leq$  0.0032%, respectivamente, alcanzadas durante el tratamiento prolongado.

*Significado pronóstico:* la obtención de respuesta molecular mayor en los primeros 12 meses es un marcador pronóstico favorable. La pérdida de respuesta molecular mayor o el incremento en las concentraciones de BCR-ABL1 requiere evaluación mutacional para identificar resistencia adquirida.

Evaluación ante incremento de BCR-ABL1 o falta de respuesta citogenética: mutaciones de BCR-ABL: si las concentraciones de BCR-ABL1 aumentan o no se logra respuesta citogenética completa, deben investigarse mutaciones asociadas con resistencia, como la T315I.

Cambio de tratamiento: considerar el cambio a inhibidores de tirosina cinasa de segunda o tercera generación con base en el perfil mutacional y las características clínicas del paciente.<sup>11,12</sup>

### Mecanismos de resistencia en la leucemia mieloide crónica

A pesar del éxito de los inhibidores de tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, entre el 20 y el 30% de los pacientes puede experimentar resistencia al tratamiento a lo largo del tiempo. Esto representa un desafío significativo para el tratamiento clínico porque limita la eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa y aumenta el riesgo de avance de la enfermedad. Los mecanismos de resistencia en la leucemia mieloide crónica se dividen en dos categorías principales:

#### **Resistencia primaria**

La resistencia primaria ocurre en aproximadamente el 10-15% de los pacientes, quienes no logran una respuesta adecuada al tratamiento desde el inicio. Este tipo de resistencia se asocia con factores intrínsecos a la biología de la enfermedad y del paciente:

- *Heterogeneidad clonal:* la existencia de subclones leucémicos genéticamente diversos puede limitar la eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa al permitir la supervivencia de células resistentes.
- *Microambiente medular:* el entorno de la médula ósea proporciona señales pro-supervivencia que pueden proteger a las células leucémicas de los efectos de los inhibidores de tirosina cinasa.
- *Factores farmacocinéticos:* las variaciones en la absorción, metabolismo o eliminación de los inhibidores de tirosina

cinasa pueden llevar a concentraciones subterapéuticas del fármaco.<sup>13,14</sup>

### **Resistencia secundaria o adquirida**

La resistencia adquirida afecta a aproximadamente el 20-30% de los pacientes que inicialmente responden al tratamiento, pero después pierden la respuesta. Este tipo de resistencia se asocia típicamente con mutaciones y adaptaciones celulares:

- Mutaciones en el dominio cinasa del gen BCR-ABL:
  - Representan el mecanismo más común de resistencia adquirida, se encuentra en, incluso, el 50-60% de los casos de resistencia secundaria.
  - Las mutaciones, como la T315I, alteran la estructura de la proteína BCR-ABL, lo que impide la unión eficaz de los inhibidores de tirosina cinasa. Esta mutación específica confiere resistencia a la mayor parte de los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación.
- Amplificación del gen BCR-ABL:
  - En algunos casos, el gen BCR-ABL puede duplicarse o sobreexpresarse, lo que aumenta la cantidad de proteína funcional y supera la capacidad inhibitoria del inhibidor de tirosina cinasa.<sup>15</sup>

### **Mecanismos independientes de BCR-ABL**

Además de los mecanismos relacionados directamente con BCR-ABL, las células leucémicas pueden mostrar resistencia mediante vías alternativas:

- Activación de vías de señalización alternativas: incluyen las vías PI3K/AKT,

MAPK o JAK/STAT, que pueden compensar la inhibición de BCR-ABL.

- Transformación a fases avanzadas: el avance a fases aceleradas o blásticas de la enfermedad suele estar asociada con resistencia multifactorial.<sup>15</sup>

La falta de apego al tratamiento es otro factor decisivo que contribuye a la resistencia, especialmente en pacientes que necesitan tomar inhibidores de tirosina cinasa de forma prolongada. Incluso pequeños descuidos en la toma diaria del tratamiento pueden resultar en concentraciones subóptimas del fármaco, lo que favorece la aparición de resistencia. Esto se ha demostrado también en la población mexicana.<sup>2,16</sup>

### **Estrategias para disminuir los efectos adversos de un paciente tratado con ponatinib**

El ponatinib es un inhibidor de tirosina cinasa de tercera generación, diseñado específicamente para inhibir la mutación T315I de BCR-ABL y otras mutaciones resistentes a inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación. Si bien es sumamente efectivo en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente, su perfil de seguridad ha sido motivo de preocupación debido a los efectos adversos, en particular los eventos cardiovasculares y tromboembólicos.<sup>17</sup>

El tratamiento de los efectos adversos asociados con ponatinib requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la reducción de la toxicidad y la optimización del tratamiento. A continuación, se describen algunas estrategias decisivas:

### **Vigilancia regular de eventos cardiovasculares**

Debido a que el ponatinib se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (hipertensión, trombosis y enfermedad arterial oclusiva), es decisivo practicar una evaluación cardiovascular

antes y durante el tratamiento. Las estrategias incluyen:<sup>17,18</sup>

*Evaluación pretratamiento:* Llevar a cabo un examen cardiovascular completo, que incluya el control de la presión arterial, perfil lipídico y función cardíaca. A los pacientes con factores de riesgo cardiovascular debe evaluarlos un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con ponatinib.

*Vigilancia regular de la presión arterial:* la hipertensión inducida por ponatinib debe controlarse agresivamente con medicamentos antihipertensivos y cambios en el estilo de vida.

*Vigilancia de biomarcadores de daño cardiovascular:* el uso de biomarcadores como troponinas y péptido natriurético puede ser útil para detectar daño cardiovascular incipiente.

### **Modificación de la dosis**

Reducir la dosis de ponatinib puede disminuir el riesgo de efectos adversos, sin afectar la eficacia en algunos casos. Los estudios han demostrado que dosis más bajas, como 15 mg al día, pueden ser efectivas en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica mientras se reducen los riesgos tromboembólicos y cardiovasculares. En el ensayo OPTIC (*Optimizing Ponatinib Treatment in CML*) se evaluó una estrategia de reducción de dosis basada en la respuesta del paciente, con el objetivo de disminuir los efectos adversos, particularmente los eventos oclusivos arteriales, sin afectar la eficacia del tratamiento con ponatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. La estrategia utilizada en el ensayo OPTIC consistió en iniciar el tratamiento con ponatinib a una dosis de 45 mg al día. Una vez que los pacientes alcanzaban una reducción del BCR-ABL1  $\leq 1\%$  (equivalente a una respuesta molecular mayor), se reducía la dosis a 15 mg al día para continuar el tratamiento. Esta estrategia de reducción de dosis se comparó con la admi-

nistración de una dosis fija en el ensayo PACE, que originalmente recomendaba 45 mg diarios sin ajustes basados en la respuesta.

Los resultados del ensayo OPTIC demostraron que la estrategia de reducción de dosis fue efectiva para disminuir la incidencia de eventos oclusivos arteriales. En particular, los pacientes que recibieron la reducción de dosis mostraron menor frecuencia de eventos oclusivos arteriales en comparación con los que continuaron con la dosis más alta. En términos de eficacia, la reducción de dosis no afectó las tasas de respuesta molecular; los pacientes continuaron mostrando altas tasas de respuesta molecular mayor (reducción de BCR-ABL1  $\leq 0.1\%$ ) y respuesta molecular profunda (MR4 o MR4.5). Esto sugiere que, una vez alcanzada la respuesta molecular deseada, una dosis más baja de ponatinib es suficiente para mantener el control de la enfermedad, mientras se minimizan los riesgos asociados con la toxicidad del fármaco.<sup>18,19</sup>

### **Control de comorbilidades y recomendaciones al estilo de vida**

El tratamiento de comorbilidades como diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo es fundamental para disminuir los riesgos asociados con ponatinib. La intervención en estos factores, así como las modificaciones al estilo de vida, como hacer ejercicio de forma regular o el cese del tabaquismo, reducen la probabilidad de manifestar eventos tromboembólicos y cardiovasculares.<sup>20</sup>

### **Otras opciones de tratamiento para pacientes con mutación T315I**

La mutación T315I de BCR-ABL es una de las más difíciles de tratar en la leucemia mieloide crónica porque confiere resistencia a la mayor parte de los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación. A pesar de la efectividad de ponatinib, el tratamiento de referencia actual,

los efectos adversos cardiovasculares asociados pueden limitar su administración prolongada. Por ello, otras opciones, como asciminib y el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas han emergido como alternativas clave.

### **Asciminib**

El asciminib es un inhibidor alostérico de BCR-ABL que actúa en un sitio diferente al de los inhibidores de tirosina cinasa tradicionales, conocido como el sitio de la miristoilación. Esta novedosa forma de inhibición impide que la proteína BCR-ABL adopte una conformación activa, lo que hace que asciminib sea efectivo, incluso, en pacientes con la mutación T315I, que es resistente a los inhibidores de tirosina cinasa convencionales.

El descubrimiento de la eficacia de asciminib en la mutación T315I tuvo lugar en estudios preclínicos y en el ensayo clínico de fase 1. En este estudio, la dosis efectiva de asciminib para pacientes con la mutación T315I se estableció en 200 mg cada 12 horas. Los resultados mostraron que el 57% de los pacientes con mutación T315I alcanzaron una respuesta molecular mayor a esta dosis, lo que demostró que el asciminib es altamente efectivo para superar la resistencia causada por la mutación T315I.<sup>21,22</sup>

Además, en el estudio de fase 3, que comparó asciminib con bosutinib, el asciminib continuó mostrando un perfil superior de eficacia y seguridad. Esto hace que sea una opción valiosa para pacientes que han agotado otras líneas de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa. Su perfil de seguridad también fue más favorable en comparación con ponatinib porque causó menos eventos cardiovasculares y mejor tolerabilidad a largo plazo.<sup>23</sup>

### **Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas**

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo una opción curativa importante para pacientes con leucemia mieloide crónica, especialmente en quienes tienen mutaciones difíciles de tratar, como la T315I. Aunque los avances en los inhibidores de tirosina cinasa han retrasado la necesidad de trasplante en muchos pacientes con leucemia mieloide crónica, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la mejor opción curativa para los que no responden a múltiples líneas de inhibidores de tirosina cinasa, incluidos ponatinib y asciminib.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas puede erradicar la enfermedad mediante la destrucción del sistema hematopoyético afectado y la reconstitución con células madre hematopoyéticas de un donante sano. Sin embargo, el trasplante se asocia con riesgos significativos, como la enfermedad injerto contra huésped, complicaciones infecciosas y toxicidad relacionada con el trasplante. Debido a estos riesgos, el trasplante se reserva generalmente para pacientes jóvenes o en buen estado general que no tienen otras opciones terapéuticas disponibles.<sup>24,25,26</sup>

### **Interferón alfa**

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), administrado antes de la era de los inhibidores de tirosina cinasa, sigue siendo una opción en casos seleccionados, especialmente en pacientes que no toleran los inhibidores de tirosina cinasa o como terapia puente antes de un trasplante alogénico. Su mecanismo de acción incluye la modulación del sistema inmunológico para inducir la eliminación de células leucémicas. Los estudios

recientes han mostrado que la combinación de IFN- $\alpha$  con inhibidores de tirosina cinasa, como imatinib o dasatinib, puede potenciar las tasas de respuesta molecular profunda. Por ejemplo, la administración de peginterferón alfa-2b junto con imatinib ha demostrado beneficios en el control molecular de la enfermedad.<sup>27,28,29</sup>

### **Terapias dirigidas no basadas en inhibidores de tirosina cinasa**

*Inhibidores de HDAC (histona desacetilasa):* estos agentes alteran la acetilación de histonas, lo que promueve la apoptosis de células leucémicas. Su combinación con inhibidores de tirosina cinasa ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y clínicos iniciales.<sup>30</sup>

### **Inhibidores de vías alternativas de señalización**

Se están evaluando inhibidores de vías como PI3K, JAK o MEK, que pueden estar activadas en células leucémicas resistentes. Estas estrategias representan enfoques innovadores para superar la resistencia al tratamiento.<sup>31</sup>

## **CONCLUSIONES**

La experiencia demuestra que es posible lograr un control profundo y sostenido de la enfermedad con un tratamiento integral que equilibre eficacia y seguridad. Este enfoque resulta especialmente relevante en contextos latinoamericanos, donde persisten desafíos en acceso a tratamientos, diagnóstico oportuno y seguimiento molecular.

## **REFERENCIAS**

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2024; 99 (11): 2191-212. <https://doi.org/10.1002/ajh.27443>
- Barranco G, Vidal I, Gama D, Martínez C, et al. Impact of a guaranteed access program to imatinib on the survival of patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Causes Control* 2024; 35 (12): 1557-63. <https://doi.org/10.1007/s10552-024-01912-1>
- Ayala M, Ávila E, Domínguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib mesylate era: Report of the experience at "La Raza" medical center in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 (2): 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.10.006>
- Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñaflor CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex* 2016; 152 (2): 208-12.
- Hu Y, Li Q, Hou M, Peng J, et al. Magnitude and temporal trend of the chronic myeloid leukemia: On the basis of the global burden of disease study 2019. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 1429-41. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00194>
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Cancer registries list. Lyon: IARC. [https://gco.iarc.who.int/media/globocan/material/GLOBOCAN2022\\_registries\\_list.pdf](https://gco.iarc.who.int/media/globocan/material/GLOBOCAN2022_registries_list.pdf)
- The age of Mexican patients with chronic myeloid leukemia (CML) Ph+ is quite younger than the reported in USA and European series. *Blood* 2009; 114 (22): 4291. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.4291.4291>
- McGarry LJ, Chen YJ, Divino V, Pokras S, et al. Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (2): 289-99. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1120189>
- McMullan RR, McConville C, McMullin MF. Response to therapy, treatment intolerance and tyrosine kinase inhibitor cessation eligibility in a real-world cohort of chronic myeloid leukaemia patients. *Ulster Med J* 2019; 88 (2): 105-10.
- Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, Valsecchi D, et al. The economic burden of chronic myeloid leukemia in patients with later lines: Findings from a real-world analysis in Italy. *Adv Ther* 2023; 40 (3): 961-75. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02398-6>
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34 (4): 966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22 (1): 43-69. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007>
- Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia – mechanisms of resistance and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25 (5): 981-95. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2011.09.004>
- Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16 (2): 122-31. <https://doi.org/10.1177/107327480901600204>

15. Sun J, Hu R, Han M, Tan Y, et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Int J Biol Sci* 2024; 20 (1): 175-85. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86305>
16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2381-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087>
17. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012; 367 (22): 2075-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>
18. Sacha T, Szczepanek E. Management of ponatinib dosing in chronic myeloid leukemia patients. *J Physiol Pharmacol* 2021; 72 (3): 309-16. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.3.02>
19. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. *Leukemia* 2024; 38 (3): 475-81. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02159-0>
20. Caocci G, Mulas O, Capodanno I, Abruzzese E, et al. Low low-density lipoprotein (LDL), cholesterol and triglycerides plasma levels are associated with reduced risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life. *Blood Cancer J* 2020; 10 (6): 12-20. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0333-2>
21. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after  $\geq 1$  prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024; 38 (7): 1420-30. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02278-8>
22. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019; 381 (24): 2315-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902328>
23. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia* 2023; 37 (3): 617-26. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>
24. Xu LP, Xu ZL, Zhang XH, Chen H, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with T315I BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (6): 1080-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.012>
25. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer* 2017; 123 (15): 2875-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.30558>
26. Radich J. When to consider allogeneic transplantation in CML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 Suppl: S93-7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.008>
27. Ilander M, Koskenvesa P, Hernesniemi S, Lion T, et al. Induction of sustained deep molecular response in a patient with chronic-phase T315I-mutated chronic myeloid leukemia with interferon- $\alpha$  monotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014; 55 (4): 945-7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.812788>
28. Zhou L, Shi H, Jiang S, Ruan C, Liu H. Deep molecular response by IFN- $\alpha$  and dasatinib combination in a patient with T315I-mutated chronic myeloid leukemia. *Pharmacogenomics* 2016; 17 (10): 1125-9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0049>
29. Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, et al. Successful treatment of a chronic-phase T315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon- $\alpha$ . *Int J Hematol* 2012; 95 (2): 209-13. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1005-1>
30. Ruggiu M, Oberkamp F, Ghez D, Cony-Makhoul P, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (7): 1528-35. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397666>
31. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia—From molecular mechanisms to clinical relevance. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (19): 4820. <https://doi.org/10.3390/cancers13194820>