

Recomendaciones terapéuticas para pacientes de LMC

Un resumen comprensible para el paciente de las recomendaciones de la *European LeukemiaNet* (2013) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Publicado por



Tabla de contenidos

Prólogo del grupo de trabajo.....	2
Tratamientos actualmente disponibles para la LMC.....	4
Objetivos del tratamiento de la LMC.....	6
Puntuación de riesgo al momento del diagnóstico.....	6
Hitos del tratamiento de la LMC.....	6
Definiciones de respuesta.....	6
Niveles de respuesta y signos de alerta en el tratamiento de primera línea.....	9
Niveles de respuesta y signos de alerta en el tratamiento de segunda línea.....	10
Elección del tratamiento en fase crónica.....	11
Elección del tratamiento en fase acelerada.....	12
Suspensión del tratamiento.....	12
Patrones de efectos secundarios.....	12
Sea un paciente activo.....	13
Consejos y consideraciones.....	13
¿Busca un grupo de apoyo para pacientes con LMC?.....	14
Agradecimientos.....	14

Prólogo del grupo de trabajo

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad crónica de la sangre y de la médula ósea provocada por la transformación de una célula madre. Las células madre son como las semillas de la médula ósea que pueden desarrollarse en cualquiera de las tres células principales presentes en la sangre: leucocitos (glóbulos blancos), hematíes (glóbulos rojos) o plaquetas. Las células madre de la LMC son anormales y causan una sobreproducción de leucocitos que acceden al flujo sanguíneo y circulan por todo el organismo. Generalmente, pero no siempre, el bazo aumenta en tamaño. Con el tiempo, las células de la LMC sustituyen a las células normales de la médula ósea impidiendo así la producción de células sanguíneas normales. A medida que la enfermedad progresa, se reduce el número de leucocitos sanos y normales. Además, puede haber una sobreproducción de células leucémicas inmaduras conocidas como blastos.

En las células de la LMC, un cromosoma (número 9) intercambia parte de su contenido con otro cromosoma (número 22), lo que provoca la formación del denominado cromosoma Filadelfia. Como consecuencia de lo anterior, un gen llamado ABL que normalmente se ubica en el cromosoma 9, se traslada al gen llamado BCR que por lo general pertenece al cromosoma 22. La fusión de los genes BCR y ABL produce un gen anormal con actividad de tirosina quinasa aumentada y no del todo controlada. Esto, a su vez, causa un aumento en el número de leucocitos y se considera la causa de la LMC. El tratamiento dirigido al bloqueo de la actividad de tirosina quinasa de BCR-ABL ha revolucionado el marco terapéutico de la LMC en los últimos 15 años.

En el 2006, 2009 y nuevamente en el 2013, la *European LeukemiaNet* (ELN, por sus siglas en inglés), una red de investigación de excelencia financiada por la Unión Europea, publicó sus recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la LMC. Estas recomendaciones se basan en un consenso entre 32 expertos de LMC provenientes de Europa, América y Asia-Pacífico. Este consenso, a su vez, se basa en los mejores datos científicos disponibles en el momento de la publicación. Las recomendaciones fueron desarrolladas para médicos para asegurar que pacientes que sufren LMC (como usted) reciban la mejor atención médica posible. Los médicos tratantes de pacientes con LMC deben, por tanto, reconocerlas como estándar de atención médica.

Puesto que a los pacientes con LMC les puede resultar difícil entender las recomendaciones terapéuticas, hemos desarrollado este documento que resume la información contenida en las recomendaciones de la ELN en un lenguaje no técnico y comprensible para el paciente.

La actualización de las recomendaciones de la ELN realizada en el 2013 considera nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de la LMC. Se han establecido importantes variables para el monitoreo de la efectividad de la terapia. Además, se ha agregado el papel de las pruebas diagnósticas a fin de optimizar el seguimiento. El presente documento se centra únicamente en el contenido de la publicación del 2013 y tiene validez hasta que la ELN proporcione una versión nueva y/o actualizada de las recomendaciones para el tratamiento de la LMC.

Esperamos que este resumen le sea útil a la hora de discutir el tratamiento de su enfermedad y las opciones terapéuticas con su médico. Le recomendamos llevar este documento a su próxima cita médica.

Este resumen es obra del grupo de trabajo de defensores de los pacientes que se mencionan a continuación:

- **Jan Geissler** (presidente del grupo de trabajo), CML Advocates Network / LeukaNET, Alemania
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Italia
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, Francia
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polonia
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Reino Unido
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, República Checa
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, Israel
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Países Bajos

El resumen fue revisado por los siguientes expertos:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Hospital Universitario St Orsola, Bologna, Italia
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universidad de Burdeos, Francia
- **Prof. Guisepe Saglio**, Universidad de Turín, Italia
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, VU Centro Médico Universitario de Ámsterdam, Países Bajos
- **Prof. Pia Raanani**, Centro Médico Rabin, Petach Tikva, Israel

El presente documento es el resultado de un proyecto liderado genuinamente por un grupo de pacientes. La autoría y titularidad de este documento corresponden en su totalidad a la red CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>).

Tratamientos actualmente disponibles para la LMC

Para la mayoría de los pacientes, la leucemia mieloide crónica (LMC) ha evolucionado de una enfermedad potencialmente mortal a una afección bien controlable. Para aquellos pacientes que reciben un tratamiento adecuado y responden bien a la terapia, ha dejado de ser la amenaza que suponía en el pasado. Desde la aprobación de imatinib en el año 2001, los médicos han logrado avances importantes en el tratamiento de la LMC. Hoy en día, muchos pacientes no solo sobreviven a largo plazo, sino que también disfrutan una buena calidad de vida.

Por consiguiente, en el 2006, 2009 y nuevamente en el 2013, la *European LeukemiaNet* (ELN) decidió publicar una serie de recomendaciones terapéuticas. Por favor, obsérvese que algunos pacientes posiblemente notarán que su propio tratamiento difiere de las recomendaciones dadas en el presente documento. Esto puede ser debido a su enfermedad y estado de salud propio. Usted puede utilizar este resumen como punto de partida para hablar con su médico y solicitar una explicación en caso de que su médico no siga las recomendaciones de la ELN.

Los tratamientos se prescriben en determinado orden y se conocen como tratamientos de primera, segunda y tercera línea. Probablemente, el paciente tomará un inhibidor de BCR-ABL. Los inhibidores de BCR-ABL también se conocen como inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ o TKI, por sus siglas en inglés). Estos fármacos actúan inhibiendo la actividad de BCR-ABL, el gen que se considera la causa de la LMC. Los ITQ pueden reducir la enfermedad al mínimo y restaurar la salud. Sin embargo, no podemos estar seguros de que sean capaces de curar la LMC.

En los últimos años, los pacientes afectados por la LMC se han beneficiado de mejores tratamientos como:

1. **Imatinib** (Glivec®)
2. **Dasatinib** (Sprycel®)
3. **Nilotinib** (Tasigna®)
4. **Bosutinib** (Bosulif®)
5. **Ponatinib** (Iclusig®)

A continuación se describen los fármacos disponibles para el tratamiento de la LMC:

1. **Imatinib y combinaciones**

Imatinib es el primer inhibidor de BCR-ABL que se ha usado para el tratamiento de la LMC. En la mayoría de los pacientes de LMC tiene buenas respuestas al tratamiento. Se reportaron tasas de supervivencia globales de entre el 92% y el 97% a los 5 años. Sin embargo, algunos pacientes podrían no responder en absoluto o no responder lo suficientemente bien al tratamiento. A estos pacientes se les denomina pacientes resistentes. Otros pacientes podrían no tolerar la medicación. A la mayoría de estos pacientes resistentes o intolerantes se les cambia a otro inhibidor de la tirosina quinasa. Imatinib también ha sido usado en combinación con citarabina e interferón alfa. Sin embargo, estos tratamientos combinados no produjeron mejores tasas de supervivencia que imatinib administrado solo. Generalmente, se usa imatinib como tratamiento de primera línea. Sin embargo, en casos específicos puede usarse como tratamiento de segunda o tercera línea. La dosis habitual es de 400 mg al día. No obstante, se han usado otras dosis exitosamente.

2. **Dasatinib o nilotinib**

Su médico podría recetarle otro inhibidor de BCR-ABL, ya sea dasatinib o nilotinib, a menudo conocidos como inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación. Los motivos podrían ser: su historial médico actual o porque sus células leucémicas han cambiado. Las células leucémicas pueden sufrir cambios biológicos por medio de mutación, volviéndose resistentes al tratamiento actual. Algunas células resistentes podrían no responder bien al tratamiento con dasatinib o nilotinib o ambos. Dasatinib o nilotinib también pueden usarse como tratamiento de primera línea en lugar de imatinib. Los primeros resultados de ensayos clínicos realizados en pacientes sometidos a tratamiento de primera línea sugieren que estos fármacos pueden lograr una respuesta más rápida y más profunda que el imatinib. La elección del fármaco apropiado para su condición médica, probablemente se rija por el perfil de efectos secundarios de su medicación u otros fármacos que esté tomando paralelamente, la presencia de resistencia debido a mutaciones específicas y otras condiciones médicas que usted pueda tener. Dasatinib o nilotinib pueden usarse como tratamiento de

segunda línea en caso de resistencia o intolerancia a imatinib o inmediatamente como tratamiento de primera línea. En casos específicos también pueden usarse como tratamiento de tercera línea.

3. **Bosutinib**

Si usted ha sido sometido a tratamiento con uno o varios de los inhibidores de BCR-ABL arriba mencionados y no ha respondido al tratamiento, ha desarrollado resistencia o no ha tolerado el tratamiento previo, posiblemente su médico le prescriba bosutinib (un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación). El inhibidor de BCR-ABL bosutinib puede prescribirse como tratamiento de segunda línea para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

4. **Ponatinib**

Para algunos pacientes, el inhibidor de BCR-ABL ponatinib (un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación) es otra opción de tratamiento. Puede recibir ponatinib como terapia de segunda línea si no responde al tratamiento de primera línea con imatinib, dasatinib o nilotinib. Su médico también le podría prescribir ponatinib como tratamiento de tercera línea si no responde o ha desarrollado resistencia a otros dos inhibidores de la tirosina quinasa. Concretamente, la presencia de una mutación genética llamada T315I puede causar resistencia a todos los otros fármacos, a excepción de ponatinib. Sin embargo, si en el pasado usted ha padecido una enfermedad cardíaca o ha tenido problemas cardiovasculares, su médico debería pensar cuidadosamente si ponatinib es el tratamiento apropiado para usted.

5. **Trasplante de células madre**

Si ninguna de estas medicaciones está funcionando bien, el trasplante de células madre puede ser una opción de tratamiento para pacientes con LMC en fase crónica que son resistentes o no toleran al menos uno de los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación. En el caso de pacientes con LMC en fase acelerada, el trasplante de células madre es una opción en quienes no se ha logrado una respuesta óptima al tratamiento. Los pacientes en fase blástica únicamente deberán ser sometidos a trasplante de células madre si puede establecerse una segunda fase crónica con quimioterapia intensiva con o sin un inhibidor de la tirosina quinasa.

El trasplante de células madre consiste en recibir células madre sanas de un donante. Es lo que se denomina un trasplante alogénico de células madre. Las nuevas células madre pueden ayudar a su organismo a fabricar suficientes hematíes, leucocitos y plaquetas sanas. Cuando se completa con éxito, el trasplante puede curar la enfermedad. Sin embargo, los trasplantes también conllevan un riesgo importante para la salud e incluso de muerte. Por eso, el trasplante no es la primera opción en la mayoría de los casos.

No se disponen de datos suficientes acerca del uso de inhibidores de la tirosina quinasa antes y/o después de un trasplante de médula ósea en pacientes con LMC. Sin embargo, no se han reportado problemas específicos de seguridad. Estos fármacos se administran antes y/o después del trasplante de médula ósea en pacientes considerados de riesgo alto de recaída.

6. **Interferón alfa y combinaciones**

Antes de la introducción de imatinib a principios de la década de 2000, el interferón alfa era el tratamiento médico preferido cuando no había posibilidad de realizar un trasplante de células madre. El interferón alfa provoca la muerte celular de las células de la LMC. Administrado como terapia única en dosis altas, solamente pueden lograrse buenos índices de respuesta en un pequeño número de pacientes. Además es frecuente que los pacientes presenten efectos secundarios con las elevadas dosis necesarias para la terapia individual. Hoy en día, interferón alfa se está evaluando en ensayos clínicos en combinación con inhibidores de la tirosina quinasa a fin de provocar un efecto inmune adicional contra las células de la LMC. Los inhibidores de la tirosina quinasa no deben usarse durante el embarazo debido a que pueden ser nocivos para el feto. Por lo tanto, el interferón alfa puede ser de utilidad para controlar la enfermedad hasta el parto.

7. **Hidroxiurea**

La hidroxiurea es una quimioterapia oral que puede utilizarse durante un corto período de tiempo antes de iniciar una terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo, hasta que el diagnóstico de la LMC haya sido confirmado o cuando los recuentos de sangre son muy altos en el momento del diagnóstico. Reduce el número de leucocitos en la sangre.

Objetivos del tratamiento de la LMC

Cada paciente de LMC responde de forma distinta al tratamiento, pero hay objetivos generales que pueden establecerse e hitos que pueden indicarle a usted y a su médico si el tratamiento está funcionando. Dichos objetivos pueden incluir:

- Recuentos hematológicos normales (respuesta hematológica)
- Eliminación o disminución del número de células leucémicas, determinado por la desaparición del cromosoma Filadelfia (respuesta citogenética completa) y por la reducción del nivel de BCR-ABL (diversos grados de respuesta molecular)

Las secciones y tablas siguientes son un resumen de las últimas recomendaciones de tratamiento para el manejo de la leucemia mieloide crónica publicadas por 32 expertos en CML conectados en la European LeukemiaNet (ELN).

Las recomendaciones aquí presentadas son de carácter general. Sus objetivos de tratamiento reales pueden cambiar con el tiempo en función del estado de su LMC al diagnóstico, su edad, los efectos secundarios que padezca, su respuesta al tratamiento y su estado general de salud. A lo largo del tratamiento, su médico evaluará su LMC con análisis de sangre y de médula ósea. Estos análisis ayudarán a su doctor a valorar si se están cumpliendo los objetivos de su tratamiento. Las tablas en las páginas siguientes le permitirán comprender mejor los resultados de sus análisis y la elección del tratamiento.

Puntuación de riesgo al momento del diagnóstico

Varios aspectos tales como su edad, el tamaño de su bazo así como determinados recuentos de células sanguíneas pueden influir en su respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa y el resultado terapéutico. Estos aspectos deberán evaluarse antes de iniciar cualquier tratamiento y se les denomina factores pronósticos de inicio. Sus valores se usan para calcular el riesgo el cual determina si usted pertenece al grupo de alto o bajo riesgo después de su diagnóstico de LMC. Conocer su nivel de riesgo le ayudará a usted y a su médico a elegir el tratamiento adecuado para usted.

Existen tres sistemas pronósticos para calcular su puntuación de riesgo: Sokal, Hasford y EUTOS. Todos ellos se consideran equivalentes en cuanto a su valor.

Hay otros factores que – de presentarse en el momento del diagnóstico – están asociados con un pronóstico menos favorable. Estos incluyen algunos cambios cromosómicos específicos en las células con el cromosoma Filadelfia, tales como la trisomía 8 y 19, y que se denominan alteraciones cromosómicas de ruta mayor.

Hitos del tratamiento de la LMC

Definiciones de respuesta

El término ‘respuesta’ describe cómo su LMC responde al tratamiento.

Respuesta óptima

significa que probablemente la respuesta al tratamiento permita una supervivencia similar a la referida en la población general. No hay indicios de que se requiera un cambio de tratamiento.

Fallo terapéutico

significa que un tratamiento determinado tiene escasas probabilidades de éxito a largo plazo. Por ello, deberá cambiarse su régimen de tratamiento. Usted y su médico deberán discutir las opciones para un cambio de tratamiento siempre que este sea posible.

La presencia de signos de alerta

indica que su enfermedad no responde a determinado tratamiento de la forma deseada. Puede que su médico realice controles con más frecuencia y utilice estas señales de alerta para decidir si usted requiere un cambio de tratamiento.

El objetivo del tratamiento de la LMC es lograr la remisión completa. Para la LMC, la remisión se define por:

- **Respuesta hematológica completa (RHC o CHR, por sus siglas en inglés)** — los hemogramas vuelven a los niveles normales, no hay células blancas inmaduras en la sangre. También el bazo vuelve a su tamaño normal (si estaba aumentado).
- **Respuesta citogenética completa (RCgC / RCyC o CCyR, por sus siglas en inglés)** — en las pruebas citogenéticas de la médula ósea no pueden detectarse células con cromosoma Filadelfia.
- **Respuesta molecular mayor (RMM o MMR, por sus siglas en inglés)** — en la prueba de RCP (o PCR, por sus siglas en inglés), un examen de sangre que permite detectar y contar muy pequeñas cantidades de partes específicas de un gen, aún puede detectarse BCR-ABL, pero a un bajo nivel (niveles de BCR-ABL por debajo del 0.1%). Los médicos califican de excelente esta respuesta.
- **Respuesta molecular profunda (RM4/RM4.5 o MR4/MR4.5, por sus siglas en inglés)** — en la prueba de RCP (o PCR, por sus siglas en inglés) aún puede detectarse la LMC, pero a un muy bajo nivel, cerca del límite técnico de detección (niveles de BCR-ABL inferiores al 0.01% en el caso de RM4/MR4 e inferiores al 0.0032% en el caso de RM4.5/MR4.5).
- **Enfermedad indetectable a nivel molecular** — en la prueba de RCP (o PCR, por sus siglas en inglés) no puede detectarse BCR-ABL en la sangre o médula ósea. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LMC aún pueden tener cantidades mínimas del gen de BCR-ABL, pero estas son técnicamente indetectables.

A diferencia de otros tipos de cáncer, los pacientes de LMC que han logrado remisión no se han curado de su enfermedad, y en base al conocimiento actual, no puede recomendarse la suspensión del tratamiento fuera del contexto de un ensayo clínico, salvo en pacientes individuales que tienen acceso a monitores adecuados y de alta calidad y que son monitorizados a intervalos mensuales. Aun cuando en la prueba ya no se ha encontrado huella alguna de LMC en sus células, la enfermedad puede reaparecer y resultar en recaída.

Su médico querrá someterle a exámenes en diferentes momentos para mejor control de la respuesta de su cuerpo a la enfermedad y al tratamiento. La tabla 1 señala cómo serán sus resultados de laboratorio si usted está en remisión y con cuán frecuencia deberá examinarse. El monitoreo puede realizarse por medio de pruebas moleculares o citogenéticas, o ambas.

Tabla 1.

	Remisión	Prueba
Hematológica Completa (RHC o CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario < 450,000/μL • Glóbulos blancos < 10,000/μL • Fórmula leucocitaria sin granulocitos inmaduros y < 5% de basófilos • Bazo no palpable 	<p>Hemograma al diagnóstico. Posteriormente, cada 15 días hasta que se haya alcanzado y confirmado la respuesta hematológica completa.</p> <p>Análisis al menos cada 3 meses o según sea necesario.</p>
Citogenética Nula	95% de células con cromosoma Filadelfia	<p>Prueba citogenética en médula ósea al diagnóstico así como a los 3, 6 y 12 meses hasta que se haya alcanzado y confirmado la respuesta citogenética completa. Al cabo de 12 meses, si se ha logrado respuesta molecular mayor en pruebas moleculares, debe realizarse análisis citogenético en médula ósea solamente si no se dispone de monitorización molecular estandarizada.</p> <p>En caso de presentarse signos de alerta, repetir todas las pruebas citogenéticas y moleculares con una frecuencia mensual.</p> <p>En caso de fallo terapéutico o progresión a fase acelerada o blástica, deben realizarse pruebas citogenéticas de las células de médula ósea, pruebas moleculares (RCP o PCR, por sus siglas en inglés) y análisis mutacional.</p>
Mínima	66-95% de células con cromosoma Filadelfia	
Menor	36-65% de células con cromosoma Filadelfia	
Parcial (RCgP o PCyR, por sus siglas en inglés)	1-35% de células con cromosoma Filadelfia	
Completa (RCyC o CCyR, por sus siglas en inglés)*	No se encuentran células con cromosoma Filadelfia (en al menos 20 células)	
Molecular Mayor (RMM o MMR, por sus siglas en inglés)	\leq 0.1% de BCR-ABL en la escala internacional (EI o IS, por sus siglas en inglés)	<p>Prueba molecular (RCP o PCR, por sus siglas en inglés): cada 3 meses, hasta que se haya alcanzado y confirmado la respuesta molecular mayor (BCR-ABL \leq 0.1%). Posteriormente, cada 3-6 meses.</p>
Remisión molecular profunda RM ^{4.0} /MR ^{4.0}	Enfermedad detectable con < 0.01% de BCR-ABL (EI) o enfermedad indetectable con > 10,000 copias del gen de ABL en la muestra;	
RM ^{4.5} /MR ^{4.5}	Enfermedad detectable con < 0.0032% de BCR-ABL (EI) o enfermedad indetectable con > 32,000 ABL copias del gen de ABL en la muestra	
Indetectable	La prueba RCP (o PCR, por sus siglas en inglés) no puede detectar ningún gen BCR-ABL en sangre	
Análisis mutacional	No hay presencia de mutaciones	<p>El análisis mutacional mediante secuenciación Sanger (una técnica específica para detectar mutaciones) se recomienda únicamente en caso de progresión de la enfermedad, fallo terapéutico o presencia de signos de alerta.</p>

\leq : menor o igual que ; > más de

* Esto también puede medirse por medio de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés) – otro método para detectar el cromosoma Filadelfia en las células sanguíneas.

Niveles de respuesta y signos de alerta en el tratamiento de primera línea

¿Se encuentra usted en la fase crónica de la LMC y está tomando 400 mg de imatinib al día o 100 mg de dasatinib al día o 300 mg de nilotinib dos veces al día como primer fármaco inhibidor de la tirosina quinasa después del diagnóstico? Consulte la tabla 2 para conocer las definiciones de los objetivos del tratamiento.

Tabla 2.

Tiempo	Respuesta óptima	Signos de alerta	Fallo terapéutica
Al diagnóstico	(No aplica en esta fase)	Puntuación de alto riesgo según índice de Sokal/EUTOS/ Hasford, o alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células con cromosoma Filadelfia*	(No aplica en esta fase)
A los 3 meses	BCR-ABL \leq 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia \leq 35% en la prueba citogenética	BCR-ABL $>$ 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia 36-95% en la prueba citogenética	No se consigue una respuesta hematológica completa, y/o células con cromosoma Filadelfia $>$ 95% en la prueba citogenética
A los 6 meses	BCR-ABL $<$ 1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o no se encuentran células con cromosoma Filadelfia en la prueba citogenética	BCR-ABL 1-10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia 1-35% en la prueba citogenética	BCR-ABL $>$ 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia $>$ 35% en la prueba citogenética
A los 12 meses	BCR-ABL \leq 0.1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés)	BCR-ABL 0.1-1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés)	BCR-ABL $>$ 1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o al menos 1 célula con cromosoma Filadelfia en la prueba citogenética
Luego, y en cualquier momento durante el tratamiento	BCR-ABL \leq 0.1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés)	Alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células que no tienen cromosoma Filadelfia (por ejemplo, anomalías en el cromosoma 7 sin presencia de alteraciones en los cromosomas 9 y 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa o RMM** (o MMR, por sus siglas en inglés) • Mutaciones • Alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células con cromosoma Filadelfia

* Las células con cromosoma Filadelfia también se denominan células Ph positivas o células Ph+; las células sin cromosoma Filadelfia también se denominan células Ph negativas o células Ph-.

** La pérdida de RMM (o MMR, por sus siglas en inglés) deberá confirmarse en dos pruebas moleculares seguidas, una de ellas con niveles de BCR-ABL \geq 1%.

Niveles de respuesta y signos de alerta en el tratamiento de segunda línea

¿Está usted continuando su tratamiento con dasatinib, nilotinib, busotinib o ponatinib después de haber iniciado el tratamiento con otro fármaco inhibidor de la tirosina quinasa? Consulte la tabla 3 para conocer las definiciones de los objetivos del tratamiento. Estas definiciones, en su mayoría, se basan en datos reportados para nilotinib y dasatinib. Hasta disponer de más datos, las mismas se emplearán provisionalmente también para bosutinib y ponatinib. ¡Estas definiciones no pueden usarse para el tratamiento después de la fallo terapéutico con otros dos inhibidores de la tirosina quinasa!

Tabla 3.

Tiempo	Repuesta óptima	Signos de alerta	Fallo terapéutico
Inicio (= justo antes de iniciar el tratamiento de segunda línea)	(No aplica en esta fase)	No se consigue una respuesta hematológica completa o pérdida de la misma, o ausencia de respuesta citogenética completa a los inhibidores de la tirosina quinasa de 1ª línea, o puntuación de alto riesgo según índice de Sokal/EUTOS/ Hasford	(No aplica en esta fase)
A los 3 meses	BCR-ABL \leq 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia \leq 65% en la prueba citogenética	BCR-ABL > 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia 65-95% en la prueba citogenética	No se consigue una respuesta hematológica completa, o células con cromosoma Filadelfia > 95% en la prueba citogenética, o nuevas mutaciones
A los 6 meses	BCR-ABL \leq 10 en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia < 35% en la prueba citogenética	Células con cromosoma Filadelfia 35-65% en la prueba citogenética	BCR-ABL > 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia > 65% en la prueba citogenética, y/o nuevas mutaciones
A los 12 meses	BCR-ABL < 1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o no se encuentran células con cromosoma Filadelfia en la prueba citogenética	BCR-ABL 1-10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia 1-35% en la prueba citogenética	BCR-ABL > 10% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés), y/o células con cromosoma Filadelfia > 35% en la prueba citogenética, y/o nuevas mutaciones
Luego y en cualquier momento durante el tratamiento	BCR-ABL \leq 0.1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés)	Alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células que no tienen cromosoma Filadelfia (por ejemplo, anomalías en el cromosoma 7), o BCR-ABL > 0.1% en la prueba de RCP (PCR, por sus siglas en inglés)	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de respuesta hematológica completa** • Pérdida de respuesta citogenética completa/parcial • Nuevas mutaciones • Pérdida de RMM* (o MMR, por sus siglas en inglés) • Alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células con cromosoma Filadelfia

* La pérdida de RMM (o MMR, por sus siglas en inglés) deberá confirmarse en dos pruebas moleculares seguidas, una de ellas con niveles de BCR-ABL \geq 1%.

Elección del tratamiento en fase crónica

¿Se encuentra usted en la fase crónica de la LMC? Consulte la tabla 4 para conocer las opciones terapéuticas de primera, segunda y tercera línea, incluyendo el trasplante de células madre. La elección del fármaco depende de las características de la enfermedad, su estado general de salud, los diferentes efectos secundarios típicos de cada fármaco, y otros factores.

Tabla 4.

Línea de tratamiento	¿Qué pacientes?	¿Qué tratamiento?
1ª línea	Todos los pacientes	400 mg de imatinib una vez al día, 300 mg de nilotinib dos veces al día o 100 mg de dasatinib una vez al día. La tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH)* de los pacientes y sus hermanos solamente debe realizarse en caso de presentarse signos de alerta (pacientes de alto riesgo, alteraciones cromosómicas mayores adicionales en células con cromosoma Filadelfia).
2ª línea (después de imatinib, nilotinib o dasatinib)	Pacientes con toxicidad e intolerancia	<i>En pacientes intolerantes:</i> cambiar a cualquier otro inhibidor de la tirosina quinasa aprobado para tratamiento de 1ª línea a dosis estándar. <i>En pacientes resistentes:</i> una dosis más alta (400 mg de imatinib dos veces al día, 400 mg de nilotinib dos veces al día, 70 mg de dasatinib dos veces al día o 140 mg una vez al día), teniendo en cuenta el posible desarrollo de mutaciones, efectos secundarios de tratamientos previos y enfermedades secundarias que podrían suponer un problema. Es preferible un cambio de fármaco a un aumento de la dosis de imatinib.
2ª línea (después de imatinib)	Pacientes con fallo terapéutica	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg una vez al día) o ponatinib (45 mg una vez al día). Tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH) de pacientes y hermanos.
2ª línea (después de nilotinib)	Pacientes con fallo terapéutica	Dasatinib, bosutinib o ponatinib. Tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH) de pacientes y hermanos. Considérese el trasplante de células madre.
2ª línea (después de dasatinib)	Pacientes con fallo terapéutica	Nilotinib, bosutinib o ponatinib. Tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH) de pacientes y hermanos. Considérese el trasplante de células madre.
3ª línea (después de dos inhibidores de la tirosina quinasa)	Pacientes que no han respondido y/o presentan intolerancia a dos inhibidores de la tirosina quinasa Todos los pacientes elegibles	Cualquiera de los restantes inhibidores de la tirosina quinasa. De ser posible, podría recomendarse el trasplante de células madre.
Cualquier línea	Pacientes que presentan la mutación T315I	Ponatinib. Tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH) de pacientes y hermanos. Considérese el trasplante de células madre.

* Los antígenos leucocitarios humanos (ALH o HLA, por sus siglas en inglés) son marcadores específicos que se encuentran en la mayoría de las células de su cuerpo. Su sistema inmune usa estos marcadores para saber qué células pertenecen a su cuerpo y cuáles no. La tipificación del antígeno leucocitario humano (ALH) sirve para determinar si los marcadores del donante de células madre son compatibles con los del paciente. Cuanto más compatibles sean, menor será el riesgo de que las células inmunes donadas ataquen las células del paciente.

Elección del tratamiento en fase acelerada

Si usted se encuentra en la fase acelerada o blástica de su enfermedad, consulte la tabla 5 para conocer las opciones terapéuticas.

Tabla 5.

Fase acelerada y fase blástica	¿Qué pacientes?	¿Qué tratamiento?
Fase acelerada y fase blástica, pacientes recién diagnosticados	Pacientes que nunca han recibido tratamiento con inhibidores de BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg de imatinib dos veces al día, 70 mg de dasatinib dos veces al día o 140 mg una vez al día • Trasplante de células madre para todos los pacientes en fase blástica, y para pacientes en fase acelerada que no muestran una respuesta óptima al tratamiento • Puede ser necesaria la quimioterapia antes del trasplante de células madre
Fase acelerada y fase blástica, como progresión de la fase crónica	Pacientes que anteriormente recibían inhibidores de BCR-ABL y cuya enfermedad ha progresado	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier inhibidor de la tirosina quinasa no utilizado antes del progreso de la enfermedad (ponatinib en caso de mutación de T315I), con o sin quimioterapia simultánea, seguido de trasplante de células madre en todos los pacientes elegibles • En caso de fase blástica descontrolada y resistente, no se recomienda el trasplante alogénico de células madre. Para estos pacientes, la quimioterapia y / o cuidados paliativos podrían ser alternativas más adecuadas.

Suspensión del tratamiento

Los expertos de la ELN recomiendan que los pacientes con LMC que están respondiendo de forma óptima al tratamiento continúen tomando su dosis estándar recomendada por tiempo indefinido. Se han realizado ensayos clínicos para suspender la toma de imatinib en algunos pacientes que habían alcanzado una respuesta molecular profunda por al menos dos años. Alrededor del 40% de estos pacientes mantuvo el mismo grado de respuesta. Esto es a lo que se le llama remisión libre de tratamiento (*Treatment Free Remission*). A estos pacientes se les dio seguimiento por uno a cuatro años. Actualmente, sin embargo, no se dispone de datos suficientes como para recomendar la suspensión del tratamiento fuera del contexto de ensayos clínicos controlados y bien diseñados. Estos ensayos están en curso. Además se están estudiando alternativas a la suspensión completa, como por ejemplo el uso intermitente de imatinib.

La suspensión del tratamiento también podría considerarse en pacientes individuales – incluso fuera del contexto de un ensayo clínico – siempre y cuando pueda garantizarse una monitorización certificada y de alta calidad, realizada a intervalos mensuales. Esto puede ser particularmente importante para mujeres que planean tener hijos, debido a que se desaconseja rotundamente el embarazo durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa.

Patrones de efectos secundarios

Diferentes fármacos tienen diferentes efectos secundarios. Esto también aplica para los diferentes inhibidores de la tirosina quinasa. Su médico tendrá en cuenta este aspecto a la hora de elegir el fármaco apropiado para usted. Además tendrá en cuenta la forma específica de su LMC así como otras cuestiones de salud que no están relacionadas con su LMC.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la tirosina quinasa pueden dividirse en tres categorías generales:

1. La primera categoría incluye efectos secundarios mayores que típicamente ocurren en la primera fase del tratamiento. Estos efectos secundarios son manejables, pero usted podrá tener que discontinuar el tratamiento o reducir la dosis temporalmente. Cerca de uno de cada diez pacientes necesita suspender el tratamiento permanentemente.

2. La segunda categoría incluye efectos secundarios menores que pueden aparecer en fases tempranas del tratamiento y pueden persistir y volverse crónicas. Estos efectos secundarios también son manejables y tolerables, pero pueden perjudicar su calidad de vida. Por ello, en algunos casos llevan a que los pacientes dejen de tomar su medicación tal y como se lo ha prescrito su médico, siendo esta una de las principales causas de fallo terapéutico. Muchos de estos efectos secundarios son típicos para cualquier inhibidor de la tirosina quinasa, habiendo diferencias tanto en la frecuencia como en la gravedad en que se manifiestan, por lo que algunos pacientes pueden beneficiarse de un cambio del inhibidor de la tirosina quinasa.
3. La tercera categoría incluye complicaciones tardías (por ejemplo, aquellas no directamente relacionadas al efecto de la medicación) que, a largo plazo, pudieran afectar su corazón y vasos sanguíneos, su sistema respiratorio, órganos como el hígado o páncreas, su sistema inmune o su metabolismo.

Todos los inhibidores de la tirosina quinasa pueden afectar el corazón y deben utilizarse con gran precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, debe informar a su médico si anteriormente ha padecido problemas cardíacos.

El nilotinib se ha relacionado sobre todo con las enfermedades de las arterias. El dasatinib ha sido asociado en particular con complicaciones pulmonares y pleurales (la pleura es una capa delgada de tejido que cubre la superficie externa de los pulmones y recubre el interior de la cavidad torácica). En el momento de la actualización de las recomendaciones de la ELN publicadas en el 2013, tan solo se disponía de datos limitados acerca de los efectos secundarios de bosutinib y ponatinib; desde entonces, se han publicado algunos datos concluyentes sobre los efectos secundarios y el manejo de estos fármacos.

Los efectos secundarios y complicaciones tardías de los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, así como sus efectos secundarios y complicaciones a largo plazo aún no se han acabado de comprender en su totalidad. Todos los pacientes deben ser monitorizados continuamente.

Sea un paciente activo

Consejos y consideraciones

Estas recomendaciones no pretenden sustituir los consejos médicos sino aportarle una perspectiva más clara del tratamiento, los análisis y los resultados en torno a la LMC. Para alcanzar los mejores resultados, es indispensable la colaboración del paciente. Considere estos consejos:

1. **Busque un médico que conozca a fondo su enfermedad** y que haya tratado a muchos pacientes con LMC. Esto es indispensable especialmente si su enfermedad se encuentra en estado avanzado, si los resultados de sus análisis no están claros, o si ha sufrido efectos secundarios graves o inusuales. La experiencia es fundamental.
2. **Asegúrese de hablar con su médico en cualquier fase de su enfermedad**, particularmente antes de suspender o modificar la medicación. Continúe preguntando hasta que entienda su enfermedad a fondo.
3. **Conozca sus objetivos de tratamiento.** Considere registrar su historial de tratamiento, incluyendo los fármacos que recibió y los resultados de sus pruebas.
4. **Asegúrese de que su médico supervisa la eficacia de su tratamiento.** No deje de someterse a sus chequeos habituales ya que la LMC puede resultar letal si no se controla.
5. **¿Está usted experimentando efectos secundarios?** Anote sus efectos secundarios y en su próxima cita analice la situación con su médico. Su médico pueda ayudarle a combatir los efectos secundarios, pero solamente podrá hacerlo si usted le brinda dicha información.
6. **Pregunte a su médico si los ensayos clínicos pueden ser una opción para usted.** En determinados casos, estos ensayos no solo podrían ser beneficiosos para usted sino también para futuros pacientes de LMC.

7. **Espere un tiempo razonable a que su tratamiento surta efecto.** La decisión de cambiar a un tratamiento nuevo debe basarse en buenos datos. Si los resultados de sus análisis no están claros, quizás sea mejor repetirlos.
8. **La medicación solo puede funcionar si se la toma.** Asegúrese de seguir la posología prescrita de su tratamiento. Existen evidencias de que la falta de adherencia a la medicación de la LMC puede poner en riesgo el éxito de su tratamiento. Comparta sus preocupaciones con su médico antes de considerar la suspensión o la omisión del tratamiento.
9. **Reciba apoyo y comparta sus experiencias.** Entre en contacto con otras personas que viven con esta enfermedad y con los grupos de apoyo a pacientes de LMC – hay grupos de LMC en más de 70 países. Puede visitar la red CML Advocates Network para obtener un listado de grupos de apoyo de la LMC alrededor del mundo en el siguiente enlace: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Explique a su familia y amigos cómo pueden ayudarle.** Considere también llevar a un familiar o amigo a la cita con el médico para ayudarle a escuchar y tomar notas. Recuerde: no tiene que superar esta enfermedad usted solo.

¿Busca un grupo de apoyo para pacientes con LMC?

Los grupos de apoyo para pacientes pueden ayudarle a entrar en contacto con otros pacientes que padecen LMC, aprender más acerca de su enfermedad, identificar información útil o encontrar un médico experimentado para obtener una segunda opinión. Para encontrar un grupo en su país, visite el listado de grupos proporcionado por la red CML Advocates Network en el siguiente enlace: <http://www.cmladvocates.net/members>

Agradecimientos

Este resumen proporcionado por la red CML Advocates Network se basa en el artículo recomendaciones de la *European LeukemiaNet* para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica: 2013. Dicho artículo fue publicado en la revista médica *Blood* en 2013 (Baccarani, M et al: *Blood*, 2013; Vol. 122: 872-84). Posiblemente su médico, su biblioteca universitaria o su grupo de pacientes puedan brindarle una copia del artículo original.

El grupo de trabajo desea manifestar su agradecimiento a Marion Alzer por redactar y editar este resumen.

El contenido editorial completo y final es completa y enteramente la responsabilidad de la red CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net>), dirigida por la fundación Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Suiza. La gestión del proyecto y los costos de traducción e impresión se financiaron con un fondo educativo no restringido donado por Bristol-Myers Squibb en favor de la red CML Advocates Network.

Versión: 3 de septiembre de 2014 (v3.3/2014)