



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

fighting blood cancers

algún día
es hoy

Leucemia mieloide crónica



Paula, sobreviviente de leucemia mieloide crónica

Esta publicación fue apoyada por



Bristol-Myers Squibb



Revisada 2017

La Sociedad de lucha contra la leucemia y el linfoma (LLS) quiere ofrecerle la información más actualizada sobre los cánceres de la sangre. La siguiente información no estaba disponible cuando se imprimó este librito.

- En Diciembre de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó bosutinib (Bosulif®) para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica. Esta indicación fue aprobada mediante una aprobación acelerada basada en las tasas de respuesta molecular y citogenética. La aprobación continua de esta indicación dependerá de la verificación y confirmación del beneficio clínico a través de un estudio de seguimiento a largo plazo.

Este medicamento también está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica que ha demostrado resistencia o intolerancia a tratamientos previos.

- En Noviembre de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó dasatinib (Sprycel®) para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica.

Para más información, póngase en contacto con el Centro de recursos informativos al 1-800-955-4572 o infocenter@lls.org.

Un mensaje de Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a buscar curas para los pacientes con cáncer de la sangre. Nuestras subvenciones para la investigación médica han financiado muchos de los avances más prometedores de hoy en día. Somos la principal fuente de información, educación y apoyo gratuitos correspondientes al cáncer de la sangre. Además, abogamos por los pacientes con cáncer de la sangre y sus familias con el fin de asegurar que tengan acceso a una atención médica asequible, coordinada y de calidad.

Desde 1954, hemos sido una fuerza impulsora de casi todos los tratamientos de vanguardia para los pacientes con cáncer de la sangre. Hemos invertido más de \$1,000 millones en las investigaciones para hacer avanzar las terapias y salvar vidas. Gracias a las investigaciones y al acceso a mejores tratamientos, las tasas de supervivencia para muchos pacientes con cáncer de la sangre se han duplicado, triplicado e incluso cuadruplicado.

Sin embargo, todavía hay mucho por hacer.

Hasta que haya una cura para el cáncer, continuaremos trabajando con determinación para financiar nuevas investigaciones, desarrollar nuevos programas y servicios para los pacientes y compartir información y recursos correspondientes al cáncer de la sangre.

Este librito ofrece información que puede ayudarlo a entender la leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), preparar sus preguntas, encontrar respuestas y recursos y comunicarse mejor con los miembros de su equipo de profesionales médicos.

Nuestra visión es que, algún día, todas las personas con leucemia mieloide crónica se curen o puedan manejar la enfermedad para poder disfrutar de una buena calidad de vida. El día de hoy, esperamos que nuestra experiencia, conocimientos y recursos le beneficien en su camino.



Louis J. DeGennaro, PhD

Presidente y Director General

de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

Contenido de este librito

- 2** Glosario de siglas
- 3** Introducción
- 4** Información y recursos
- 8** Leucemia
- 9** ¿Qué es la leucemia mieloide crónica?
- 13** Signos y síntomas
- 14** Diagnóstico
- 17** Fases de la leucemia mieloide crónica
- 20** Tratamiento
- 35** Tratamiento de la leucemia mieloide crónica según la fase de la enfermedad
- 38** Evaluación de la respuesta al tratamiento
- 41** Análisis de mutación del gen *BCR-ABL*
- 46** Niños y adultos jóvenes con leucemia mieloide crónica
- 47** Fertilidad, embarazo e inhibidores de la tirosina quinasa
- 49** Investigación médica y ensayos clínicos
- 53** Atención de seguimiento
- 54** Términos médicos
- 59** Más información
- 60** Referencias bibliográficas

Agradecimiento

Por su revisión crítica y sus importantes aportes a la información presentada en la versión en inglés de este librito, titulado *Chronic Myeloid Leukemia*, la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece a:

Jerald P. Radich, MD

Departamento de Investigación Clínica

Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson

(Fred Hutchinson Cancer Research Center)

Seattle, WA

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.

Glosario de siglas

Al leer esta publicación, usted notará que se incluyen varias siglas en inglés. A continuación hay una lista de estas siglas en orden alfabético, seguidas de los términos que representan en inglés y en español, para ayudarlo a entender su significado y uso. Los profesionales médicos en los Estados Unidos usan siglas y abreviaturas a menudo cuando hablan de enfermedades y tratamientos, así como organizaciones de atención médica y servicios y recursos de apoyo al paciente.

Sigla	Término en inglés	Término en español
BCR	breakpoint cluster region	región de fractura
CBC	complete blood count	hemograma; conteo sanguíneo completo
CCyR	complete cytogenetic response	respuesta citogenética completa
CML	chronic myeloid leukemia	leucemia mieloide crónica
CHR	complete hematologic response	respuesta hematológica completa
CMR	complete molecular response	repuesta molecular completa
ELN	European Leukemia Net	Red Europea de la Leucemia
EUTOS	European Treatment and Outcome Study	Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados
FDA	Food and Drug Administration	Administración de Alimentos y Medicamentos
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
GVHD	graft versus host disease	enfermedad injerto contra huésped
HSTC	hematopoietic stem cell transplantation	trasplante de células madre hematopoyéticas
IS	International Scale	Escala Internacional
LLS	The Leukemia & Lymphoma Society	La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

Sigla	Término en inglés	Término en español
MCyR	major cytogenetic response	respuesta citogenética mayor
MMR	major molecular response	respuesta molecular mayor
MRD	minimal residual disease	enfermedad residual mínima
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Red Nacional Integral del Cáncer
PAH	pulmonary arterial hypertension	hipertensión arterial pulmonar
PCyR	partial cytogenetic response	respuesta citogenética parcial
Ph+	Philadelphia chromosome positive	presencia del cromosoma Philadelphia
Ph-	Philadelphia chromosome negative	ausencia del cromosoma Philadelphia
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
TKI	tyrosine kinase inhibitor	inhibidor de la tirosina quinasa
WBC	white blood cell	glóbulo blanco

Introducción

La leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), también conocida como “leucemia mielógena crónica”, es un tipo de cáncer que comienza en las células productoras de sangre de la médula ósea e invade la sangre.

El Instituto Nacional del Cáncer estima que 44,386 personas¹ en los Estados Unidos viven con leucemia mieloide crónica, y se prevén otros 8,950² casos nuevos en 2017. Según algunos artículos, se estima que cerca de 80,000 a 100,000 personas vivían con leucemia mieloide crónica en el 2015.³

Desde la introducción de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs, por sus siglas en inglés) en el 2001, la leucemia mieloide crónica ha pasado de ser una enfermedad potencialmente mortal a ser una afección

crónica manejable en la mayoría de los pacientes. Las personas con leucemia mieloide crónica no solo viven más tiempo, sino que presentan menos efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Cuanto más sepa usted sobre la enfermedad, mejor podrá cuidarse y cuidar su mente, su cuerpo y su salud.

Este librito ofrece información sobre la leucemia mieloide crónica, define términos que a menudo son difíciles de entender, explica las pruebas y tratamientos para la enfermedad y enumera nuevas opciones de tratamiento disponibles gracias a la investigación médica y los ensayos clínicos. Para leer información sobre la sangre, la médula ósea y el sistema linfático en condiciones normales, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Sangre y médula ósea normales y el sistema linfático*, disponible por Internet en www.LLS.org/materiales.

Confiamos en que la información de este librito le proporcionará buenos conocimientos prácticos sobre la leucemia mieloide crónica o confirmará lo que usted ya sabe. Esperamos que mantenga este librito a mano y que, si en algún momento se siente solo ante los problemas, recurra a él a fin de obtener información, orientación y asistencia para encontrar el apoyo y los recursos que necesita.

Estamos aquí para ayudar.

1. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, basada en la presentación de datos SEER de noviembre de 2015, publicada en el sitio web de SEER en abril de 2016.

2. *Cancer Facts & Figures, 2016*. American Cancer Society; 2016.

3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2016;91(2):252-265.

Información y recursos

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita a los pacientes y familias afectados por el cáncer de la sangre. En esta sección del librito se enumeran varios recursos que pueden ser útiles para usted. Use esta información para:

- Informarse sobre los recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita de los profesionales médicos encargados de su atención o de la de su ser querido
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades del equipo de profesionales médicos

Para obtener información y ayuda

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ofrecen información actualizada sobre las enfermedades y las opciones de tratamiento. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 (de lunes a viernes de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a infocenter@LLS.org
- Visite www.LLS.org/especialistas
Esta página web incluye un resumen de los servicios que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) en directo con uno de ellos por Internet.

También puede acceder a información y recursos en el sitio web de LLS en www.LLS.org/espanol.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales, o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Se le pueden enviar copias impresas por correo sin costo.

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos materiales de estos programas están disponibles en español. Para obtener información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información.

Programa de Asistencia para Copagos. LLS ofrece asistencia económica, a los pacientes que reúnen los requisitos del programa, para cubrir los costos de las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Para obtener más información, llame al (877) 557-2672 o visite www.LLS.org/copagos.

Inscríbase para recibir el boletín de noticias de LLS por correo electrónico. Lea las últimas novedades sobre tipos específicos de cáncer de la sangre, infórmese acerca de los estudios de investigación médica y los ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de la sangre y encuentre apoyo para las personas que viven con cáncer de la sangre. Para inscribirse, visite www.LLS.org/signup (en inglés).

Formación continua. LLS ofrece programas de formación continua para profesionales médicos. Para obtener más información, visite www.LLS.org/professionalEd (en inglés).

Servicios de interpretación. Informe a su médico si necesita los servicios de un intérprete que habla español o algún otro tipo de asistencia, tal como un intérprete del lenguaje de señas. A menudo, estos servicios están disponibles sin costo para los pacientes y sus familiares y cuidadores durante las citas médicas y los tratamientos de emergencia.

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para conversar con otros pacientes por Internet (chat) y mantenerse al día sobre las últimas noticias acerca de los diagnósticos y tratamientos. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Para inscribirse, visite www.LLS.org/community (en inglés).

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información por Internet. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chat (en inglés).

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá. Estos servicios incluyen:

- *El Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
Este programa ayuda a los pacientes a conectarse con otros pacientes que tienen las mismas enfermedades. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir sus experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona
Los grupos de apoyo ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse en persona y compartir sus experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos.

También puede comunicarse directamente con una oficina regional de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés).

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familiares. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, los servicios de consejería, el transporte y los campamentos de verano para niños con cáncer, entre otras necesidades. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/resourcedirectory (en inglés).

Ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Hay nuevos tratamientos en curso para los pacientes. LLS ayuda a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos ofrecidos en estos estudios de investigación médica. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572. Un Especialista en Información de LLS puede ayudarlo a realizar búsquedas de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente. Cuando se considere apropiado, los pacientes también pueden obtener orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

Defensa de los derechos del paciente. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información, o visite www.LLS.org/advocacy (en inglés).

Ayuda adicional para poblaciones específicas

Niños. La leucemia mieloide crónica se presenta en una pequeña cantidad de niños. Las familias de los niños con esta enfermedad se enfrentan a tratamientos y protocolos de atención médica nuevos y desconocidos. Es posible que el niño, sus padres y sus hermanos necesiten apoyo. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información. Solicite información sobre el *Programa Trish Greene de Regreso a la Escuela para Niños con Cáncer*.
- Visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita titulada *Cómo enfrentarse a la leucemia y el linfoma en los niños*.

Información para veteranos. Los excombatientes con leucemia mieloide crónica que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam tal vez puedan recibir ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Para obtener más información, llame al (800) 749-8387 o visite www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange (en inglés).

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que luego recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, tal vez reúnan los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Las personas que reúnen los requisitos del programa son:

- El personal de emergencia que estuvo en el área del World Trade Center después del ataque terrorista

- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área cuando tuvieron lugar los ataques
- El personal de emergencia que formó parte de la respuesta de emergencia en el área de los ataques terroristas en el Pentágono y en Shanksville, PA

Para obtener más información:

- Llame al (888) 982-4748
Puede pedir hablar con un representante del Programa de Salud World Trade Center en español.
- Visite www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés)
La información sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, están disponibles en español en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html.

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Consulte con un profesional médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Para obtener más información:

- Llame al Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) al (866) 615-6464
Puede pedir hablar con un representante en español.
- Visite el sitio web del NIMH en www.nimh.nih.gov
Escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información que puede leer en español sobre la depresión y su tratamiento.

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre este librito:

- Llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información
- O visite www.lls.org/comentarios para llenar la encuesta por Internet

Leucemia

La leucemia es un cáncer que se inicia en las células productoras de sangre de la médula ósea. La médula ósea es el tejido esponjoso que se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos, donde se producen los glóbulos rojos, glóbulos

blancos y plaquetas. En la leucemia, las células sanguíneas cancerosas se forman y desplazan a las células sanguíneas sanas en la médula ósea. Los cuatro tipos principales de leucemia son:

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia linfoblástica aguda
- Leucemia linfocítica crónica

La leucemia se puede clasificar como “aguda” o “crónica”. Estas clasificaciones se basan en la tasa de progresión de la enfermedad. La leucemia aguda es una enfermedad de progresión rápida que produce células que no están completamente desarrolladas. Estas células inmaduras no pueden cumplir sus funciones normales. Sin embargo, la leucemia crónica suele progresar lentamente y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras. En general, estas células más maduras pueden llevar a cabo algunas de sus funciones normales.

La leucemia se clasifica además según el tipo de célula sanguínea que se vuelve cancerosa. Las células normales de la médula ósea forman glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos. Un tipo de glóbulo blanco se clasifica como “mieloide” y el otro como “linfoide”. El nombre de cada uno de los cuatro tipos de leucemia describe qué tan rápida (aguda) o lenta (crónica) es la progresión de la enfermedad e identifica el tipo de glóbulo blanco que está afectado (mieloide o linfoide).

¿Qué es la leucemia mieloide crónica?

La leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) es un tipo de leucemia de progresión lenta (crónica) que afecta a los glóbulos blancos mieloides de la médula ósea. Se la conoce con varios otros nombres, entre ellos:

- Leucemia mielógena crónica
- Leucemia granulocítica crónica
- Leucemia mielocítica crónica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la leucemia mieloide crónica como una “neoplasia mieloproliferativa”. Este es un tipo de enfermedad en el cual la médula ósea produce un exceso de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Los pacientes con este tipo de enfermedad suelen empeorar lentamente con el tiempo, a medida que las células en exceso se acumulan en la sangre y/o la médula ósea. Esto puede producir anemia, fatiga, infecciones, sangrados y otros problemas.

Se ofrece información de fácil lectura sobre la leucemia mieloide crónica en el librito gratuito titulado *La guía sobre la leucemia mieloide crónica: Información para pacientes y cuidadores*.

Causas. Nadie nace con leucemia mieloide crónica. La enfermedad no se hereda. Se presenta cuando hay una lesión en el ADN de una sola célula de la médula ósea. La célula mutada se multiplica de manera descontrolada y las células resultantes desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanas de la médula ósea. Luego, las células de leucemia mieloide crónica se desbordan al torrente sanguíneo. Como la leucemia mieloide crónica es una enfermedad de progresión lenta, no interfiere totalmente con el desarrollo de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas maduros. Por lo tanto, la leucemia mieloide crónica suele ser menos grave que la leucemia aguda y, a menudo, los pacientes no tienen ningún síntoma al momento del diagnóstico.

Factores de riesgo. Un factor de riesgo es cualquier factor que aumente las probabilidades de una persona de presentar una enfermedad. Los factores de riesgo de la leucemia mieloide crónica son:

- El sexo
La enfermedad es un poco más común en hombres que mujeres.
- La edad
El riesgo de presentar la enfermedad aumenta con la edad.
- La exposición a la radiación
En un pequeño número de pacientes, la enfermedad se produce por la exposición a dosis muy altas de radiación (tales como ser sobreviviente de la explosión de una bomba atómica o de un accidente de reactor nuclear). También se presenta un ligero aumento del riesgo en algunas personas que han recibido dosis altas de radioterapia para otros tipos de cáncer, tales como el linfoma. La mayoría de las personas que han recibido radioterapia para el cáncer no presentan leucemia mieloide crónica, y la mayoría de las personas con leucemia mieloide crónica no han estado expuestas a dosis altas de radiación. Las exposiciones a radiografías dentales o médicas no se han asociado con un riesgo mayor de tener leucemia mieloide crónica.

El cromosoma Philadelphia y el gen de fusión *BCR-ABL*. Un cromosoma es una estructura organizada de ADN que se encuentra en el núcleo de las células. Las células humanas normalmente contienen 23 pares de cromosomas; cada par tiene una apariencia distinta a la de los demás y se lo identifica con un número. En total hay 46 cromosomas. Los pares de cromosomas están formados por un cromosoma proveniente de la madre y uno del padre. Veintidós pares reciben el nombre de “autosomas” y se ven igual en hombres y mujeres. El vigésimo tercer par corresponde a los cromosomas sexuales, que son diferentes en hombres y mujeres. El par que se encuentra en los hombres está

formado por un cromosoma X y un cromosoma Y, mientras que el par que se encuentra en las mujeres está formado por dos cromosomas X.

Las células del cuerpo tienen que producir copias nuevas de sí mismas para reemplazar las células desgastadas. Para crear una copia nueva de sí misma, la célula duplica todo su contenido, incluyendo sus cromosomas, y luego se divide para formar dos células idénticas. A veces, la célula comete un error, ya sea en el momento en que crea copias de sí misma o en el momento en que se divide para originar células nuevas. Un tipo de error se llama “translocación”. Una translocación se produce cuando un fragmento de un cromosoma se desprende y se adhiere a otro cromosoma. A veces, los fragmentos de dos cromosomas diferentes intercambian sus posiciones. Esto puede dar lugar a un “gen de fusión”, un gen anormal que se forma cuando dos genes distintos se fusionan.

Todos los casos de leucemia mieloide crónica son ocasionados por el gen de fusión *BCR-ABL*. Este gen no se encuentra en las células sanguíneas normales. El gen *BCR-ABL* se forma por una translocación entre partes de los cromosomas 9 y 22, en una sola célula de la médula ósea, durante la división celular. Parte del cromosoma 9 se adhiere al cromosoma 22 y parte del cromosoma 22 se adhiere al cromosoma 9, produciendo así un cromosoma 9 que es más largo de lo normal y un cromosoma 22 que es más corto de lo normal. El nuevo cromosoma 22 anormal se conoce con el nombre de “cromosoma Philadelphia” (llamado así porque fue descubierto en el Instituto Winstar de Philadelphia). “Ph” es la abreviatura del cromosoma Philadelphia. La abreviatura Ph con el signo + (Ph+) indica la presencia del cromosoma Philadelphia anormal. La abreviatura Ph con el signo - (Ph-) indica la ausencia del cromosoma Philadelphia (vea la Figura 1 en la página 12).

El fragmento inferior corto del cromosoma 9 contiene el gen *ABL* (llamado así en honor a Herbert Abelson, el científico que descubrió este gen). La ruptura del cromosoma 22 involucra a un gen llamado “*BCR*” (la sigla en inglés de región de fractura). El gen *ABL* mutado se desplaza al cromosoma 22 y se fusiona con la porción restante del gen *BCR*. El resultado de esta fusión es el gen *BCR-ABL*, el gen causante de la leucemia (vea la Figura 2 en la página 13).

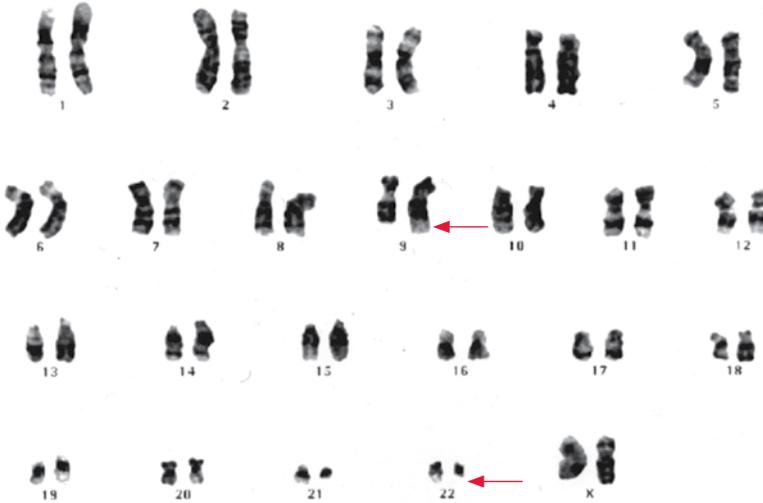
Los genes dan instrucciones a las células para que produzcan proteínas. El gen *ABL* da instrucciones a las células para que produzcan una proteína llamada “tirosina quinasa”. Esta proteína envía señales que indican a la célula cuándo debe crecer y dividirse. El gen *BCR-ABL* anormal produce una proteína anormal llamada “tirosina quinasa *BCR-ABL*”. Esta proteína anormal envía señales a las células madre sanguíneas para que produzcan un exceso de granulocitos (glóbulos blancos). Estos granulocitos en particular tienen el gen *BCR-ABL* y por eso se llaman “células de leucemia” o “células de leucemia mieloide crónica”. Estos granulocitos no son normales y no llegan a ser glóbulos blancos sanos. Producen células nuevas muy rápidamente y no mueren en su debido momento. Con el tiempo, los granulocitos se acumulan en la

médula ósea y desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos. Cuando esto sucede, pueden presentarse anemia, infección o sangrado excesivo.

Más del 95 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica tienen el cromosoma Philadelphia. Estos pacientes tienen lo que se llama leucemia mieloide crónica Ph+. Sin embargo, un número muy pequeño de pacientes con leucemia mieloide crónica tienen el gen *BCR-ABL*, pero el cromosoma Philadelphia es indetectable. Esto se conoce con el nombre de leucemia mieloide crónica sin presencia del cromosoma Philadelphia (Ph-). Los pacientes con leucemia mieloide crónica Ph- que presentan la reordenación génica *BCR-ABL* tienen el mismo pronóstico que los pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+.

Algunos pacientes tienen un tipo de leucemia en el que se produce un exceso de granulocitos en la médula ósea. Sin embargo, estos pacientes no tienen el cromosoma Ph ni el gen *BCR-ABL*. Es posible que el diagnóstico en su caso sea “leucemia mieloide crónica atípica”. Puede que existan otros oncogenes desconocidos que causan la enfermedad en estos pacientes. Por lo general, estos pacientes presentan respuestas menos favorables al tratamiento y tienen una supervivencia más corta.

Figura 1. Cromosomas de una célula de la médula ósea

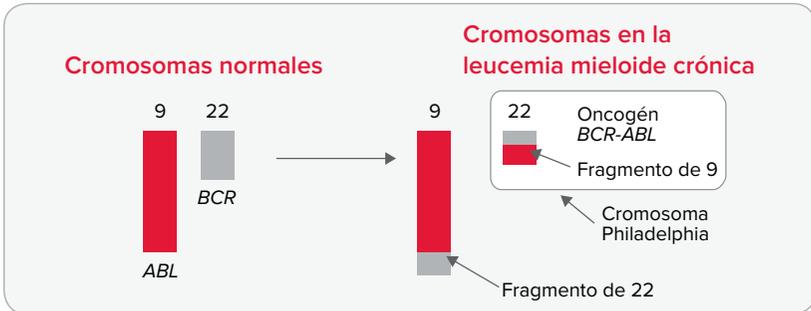


Aquí se muestra el conjunto de cromosomas de una célula de la médula ósea de una paciente con leucemia mieloide crónica. Cuanto más alto sea el número del cromosoma, más pequeño es el cromosoma. La flecha de la cuarta fila indica el brazo acortado del cromosoma 22 (el cromosoma Ph), característico de las células leucémicas de la médula ósea en pacientes con leucemia mieloide crónica. La flecha de la segunda fila indica el cromosoma 9, que está alargado. Estos dos cambios reflejan la translocación del material cromosómico entre los cromosomas 9 y 22.

Esta figura es cortesía de Nancy Wang, Ph.D., University of Rochester Medical Center, Rochester, NY.

Figura 2. Evento causante de la leucemia mieloide crónica: cómo se forma el gen *BCR-ABL* causante del cáncer (oncogén)

Translocación de los cromosomas 9 y 22



- Una porción del gen *ABL* del cromosoma 9 se transloca y fusiona con la porción restante del gen *BCR* en el cromosoma 22. El fragmento translocado del cromosoma 9 produce un gen de fusión llamado *BCR-ABL*.
- El gen de fusión *BCR-ABL* dirige la producción de una proteína anormal (mutante), una enzima llamada tirosina quinasa *BCR-ABL* (vea la Figura 3 en la página 16).
- La proteína enzimática anormal es el factor principal en la transformación de la célula madre de la médula ósea a una célula leucémica.

Signos y síntomas

A diferencia de otros tipos de leucemia, la leucemia mieloide crónica es una enfermedad de progresión lenta y no interfiere totalmente con el desarrollo de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Por lo tanto, algunos pacientes tienen leucemia mieloide crónica pero no tienen ningún signo ni síntoma. Los pacientes que presentan síntomas a menudo informan tener:

- Debilidad
- Fatiga
- Falta de aliento durante las actividades cotidianas básicas
- Fiebre
- Dolor en los huesos
- Pérdida de peso sin explicación

- Dolor o sensación de saciedad debajo de las costillas, en el lado izquierdo, debido al agrandamiento del bazo
- Sudores nocturnos

Muchos signos y síntomas de la leucemia mieloide crónica se presentan porque las células de leucemia desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanas de la médula ósea. La anemia es una deficiencia de glóbulos rojos que puede producir debilidad, fatiga y falta de aliento. La deficiencia de glóbulos blancos normales puede aumentar el riesgo de infecciones en los pacientes con leucemia mieloide crónica, y la deficiencia de plaquetas puede provocar un exceso de moretones y sangrado. La acumulación de células de leucemia mieloide crónica en órganos como el bazo también puede ocasionar síntomas.

Diagnóstico

Muchas personas con leucemia mieloide crónica no tienen síntomas al momento del diagnóstico. El signo más común de la leucemia mieloide crónica es un conteo anormal de glóbulos blancos que, a menudo, se detecta mediante las pruebas de sangre realizadas cuando el paciente acude al médico por un problema de salud que no está relacionado con la enfermedad o durante un chequeo médico de rutina.

Para diagnosticar la leucemia mieloide crónica, los médicos emplean una variedad de pruebas para analizar las células de la sangre y médula ósea. El patólogo, un médico que se especializa en la identificación de enfermedades por medio del análisis de las células al microscopio, examinará las células de la sangre y médula ósea. Las muestras también deben ser examinadas por un hematopatólogo, un especialista que diagnostica las enfermedades de la sangre y médula ósea.

A continuación se incluye información sobre algunas de las pruebas que se realizan para diagnosticar la leucemia mieloide crónica.

Hemograma o conteo sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en inglés) con fórmula leucocitaria. Esta prueba se usa para medir la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en una muestra de sangre. Además, mide la cantidad de hemoglobina en los glóbulos rojos y el porcentaje de glóbulos rojos en la muestra. El hemograma debería incluir el análisis de sangre denominado fórmula leucocitaria. Este análisis mide los diferentes tipos de glóbulos blancos que se encuentran en la muestra. A menudo, las personas con leucemia mieloide crónica presentan:

- Una cantidad elevada de glóbulos blancos, frecuentemente a niveles muy altos

- Una cantidad insuficiente de glóbulos rojos
- Un posible aumento o disminución de la cantidad de plaquetas, según la gravedad de la enfermedad de la persona

Frotis de sangre periférica. En este procedimiento, las células sanguíneas se tiñen y se examinan al microscopio óptico. En estas muestras preparadas se puede observar:

- El número, el tamaño, la forma y el tipo de las células sanguíneas
- Las características específicas de los glóbulos blancos
- La proporción de células inmaduras (células blásticas) en comparación con la proporción de glóbulos blancos en proceso de maduración y completamente maduros

Normalmente, no hay células blásticas presentes en la sangre de las personas sanas.

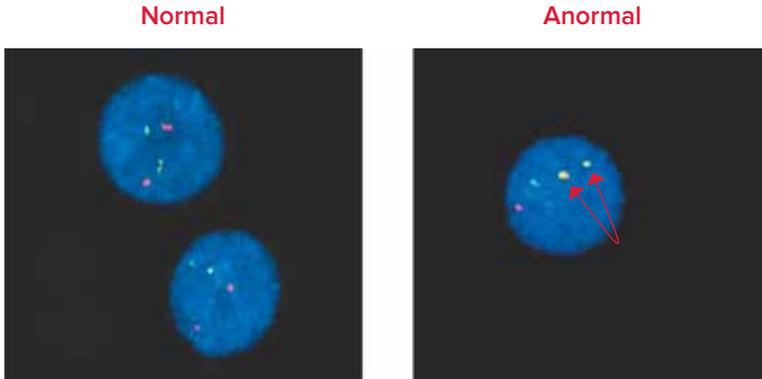
Aspiración y biopsia de médula ósea. Estas pruebas se usan para examinar las células de la médula ósea a fin de detectar anomalías y, por lo general, se hacen al mismo tiempo. La muestra suele extraerse del hueso de la cadera del paciente luego de administrarle un medicamento para anestesiarse la piel. Para una aspiración de médula ósea, se introduce una aguja hueca en la médula ósea del hueso de la cadera para extraer una muestra líquida de células. Para una biopsia de médula ósea, se usa una aguja más ancha para extraer una pequeña cantidad de hueso que contiene médula ósea. Ambas muestras se examinan al microscopio para buscar cambios cromosómicos y otros cambios celulares.

Análisis citogenético. La citogenética es el estudio de los cromosomas y las anomalías cromosómicas. Las muestras de médula ósea se examinan al microscopio para ver si hay cambios o anomalías cromosómicas, como el cromosoma Philadelphia (Ph). La presencia del cromosoma Ph en las células de la médula ósea, junto con un conteo alto de glóbulos blancos y otros hallazgos característicos de las pruebas de sangre y de médula ósea, confirman el diagnóstico de leucemia mieloide crónica. En alrededor del 95 por ciento de las personas con leucemia mieloide crónica las células de la médula ósea tienen un cromosoma Ph detectable mediante análisis citogenético. En un pequeño porcentaje de personas con signos clínicos de leucemia mieloide crónica el cromosoma Ph no es detectable mediante análisis citogenético, pero en estas personas casi siempre se ven resultados positivos que indican la presencia del gen de fusión *BCR-ABL* en el cromosoma 22 con otros tipos de pruebas.

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés). Esta prueba de laboratorio se usa para examinar los genes y cromosomas presentes en las células. Es un método más sensible para detectar la leucemia

mieloide crónica que las pruebas citogenéticas convencionales que identifican el cromosoma Ph. La hibridación *in situ* con fluorescencia puede identificar la presencia del gen *BCR-ABL* (vea la Figura 3 en la página 16). Los genes están formados por segmentos de ADN. En la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia se emplean sondas coloreadas que se unen al ADN para poder localizar los genes *BCR* y *ABL* en los cromosomas. Ambos genes, *BCR* y *ABL*, están marcados con sustancias químicas diferentes, cada una de las cuales emite un color de luz distinto. El color se muestra en el cromosoma que contiene el gen (normalmente el cromosoma 9 para *ABL* y el cromosoma 22 para *BCR*), de modo que la prueba puede detectar el fragmento del cromosoma 9 que se ha desplazado al cromosoma 22 en las células de leucemia mieloide crónica. Se muestra la presencia del gen de fusión *BCR-ABL* por la superposición de los colores de las dos sondas.

Figura 3. Identificación del gen *BCR-ABL* con la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia



La hibridación *in situ* con fluorescencia o FISH, por sus siglas en inglés, es un método que emplea moléculas fluorescentes para marcar el gen *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica. En las células normales, dos señales rojas y dos verdes indican la ubicación de los genes *ABL* y *BCR* normales, respectivamente. En las células anormales, la fusión *BCR-ABL* se visualiza a través de la fusión de las señales rojas y verdes. Suele detectarse como una fluorescencia amarilla (indicada por flechas).

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés). Esta es la prueba más sensible que detecta y mide la cantidad del gen *BCR-ABL* presente en muestras de sangre o médula ósea. Puede detectar cantidades muy pequeñas del gen *BCR-ABL*, (aún cuando el cromosoma Ph no se puede detectar en las células de la sangre ni de la médula ósea mediante análisis citogenético), hasta el nivel de una célula de leucemia mieloide crónica entre 100,000 a 1,000,000 de células normales.

También es posible usar los conteos de células sanguíneas, los exámenes de médula ósea, la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para hacer un seguimiento de la respuesta a la terapia en el paciente una vez que se ha iniciado el tratamiento. Se recomienda que se realice una prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa cada 3 meses durante 2 años, siempre y cuando la enfermedad del paciente siga respondiendo al tratamiento. Después de 2 años, la prueba se debería realizar cada 3 a 6 meses.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

Fases de la leucemia mieloide crónica

En la mayoría de los tipos de cáncer, los médicos asignan una “etapa” según el tamaño del tumor y si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo. El médico tendrá en cuenta la etapa de la enfermedad del paciente cuando establece el pronóstico y prepara el plan de tratamiento. Sin embargo, la leucemia mieloide crónica no se estadifica de la misma manera que la mayoría de los tipos de cáncer. Existen tres grupos, llamados “fases”, de la leucemia mieloide crónica. Conocer la fase de la enfermedad ayuda a los médicos a determinar el tratamiento adecuado y a predecir el pronóstico del paciente. Las tres fases de la leucemia mieloide crónica son:

- Fase crónica
- Fase acelerada
- Fase blástica (también llamada “fase de crisis blástica”)

Los médicos usan pruebas diagnósticas para determinar la fase de la enfermedad del paciente. La determinación de la fase de la leucemia mieloide crónica se basa principalmente en la cantidad de glóbulos blancos inmaduros (blastos) en la sangre y médula ósea del paciente. Existen varios sistemas de clasificación diferentes para la estadificación de la enfermedad. Cada uno de ellos utiliza porcentajes ligeramente diferentes de células blásticas para definir las fases. Esas diferencias corresponden a las definiciones de las fases acelerada y blástica, pero no tienen implicaciones prácticas en cuanto al manejo de la enfermedad en la mayoría de los casos.

Fase crónica. La mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en la fase crónica de la enfermedad.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase crónica:

- Pueden o no presentar síntomas
- Tienen una cantidad elevada de glóbulos blancos
- Suelen responder bien al tratamiento estándar (es decir, los síntomas desaparecen, los conteos de glóbulos blancos se normalizan, la concentración de hemoglobina mejora y disminuye el tamaño del bazo)

Si la leucemia mieloide crónica no se trata, progresará con el tiempo de la fase crónica a la fase acelerada.

Fase acelerada. En la fase acelerada, la cantidad de células blásticas inmaduras aumenta y a veces ocurren cambios cromosómicos nuevos, además del cromosoma Ph.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase acelerada pueden tener:

- Un conteo de basófilos (un tipo de glóbulo blanco) que constituye más del 20 por ciento de las células en el torrente sanguíneo
- Un conteo alto de glóbulos blancos
- Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas
- Agrandamiento del bazo
- Anemia
- Anomalías cromosómicas adicionales
- Cambios cromosómicos (mutaciones) nuevos en las células de leucemia mieloide crónica

En la fase acelerada, la cantidad de células de leucemia aumenta rápidamente, lo cual produce síntomas como fatiga, fiebre, pérdida de peso y agrandamiento del bazo. Si no se trata la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada, se transformará con el tiempo a la fase blástica.

Fase blástica (también llamada “fase de crisis blástica”). La fase blástica se presenta de la misma manera y tiene el mismo comportamiento clínico que el tipo agudo de la leucemia mieloide.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase blástica pueden tener:

- Anemia
- Un conteo muy alto de glóbulos blancos

- Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas
- Células blásticas que se han diseminado fuera de la sangre y/o la médula ósea a otros tejidos y órganos
- Células de leucemia mieloide crónica con anomalías cromosómicas nuevas
- Síntomas tales como:
 - Fiebre
 - Fatiga
 - Falta de aliento
 - Dolor abdominal
 - Dolor en los huesos
 - Agrandamiento del bazo
 - Inapetencia y pérdida de peso
 - Sangrado
 - Infecciones

Factores pronósticos. Además de las fases de la leucemia mieloide crónica, existen otros factores que afectan las decisiones sobre el tratamiento y predicen el pronóstico del paciente (las posibilidades de recuperación). Estos se conocen con el nombre de “factores pronósticos”. Los siguientes son factores pronósticos en pacientes con leucemia mieloide crónica al momento del diagnóstico:

- La fase de la enfermedad
Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con la enfermedad en fase crónica.
- La edad
Los pacientes de 60 años o mayores tienen pronósticos menos favorables.
- El tamaño del bazo
Los pacientes con agrandamiento del bazo tienen un pronóstico menos favorable.
- El conteo de plaquetas
Los pacientes con un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas tienen un pronóstico menos favorable.

- Presencia de blastos en la sangre
Los pacientes con una cantidad alta de blastos en la sangre tienen un pronóstico menos favorable.
- Cantidades elevadas de basófilos y eosinófilos en la sangre
Los pacientes con cantidades elevadas de estos tipos de glóbulos blancos tienen un pronóstico menos favorable.

Muchos de estos factores se usan en los sistemas de puntuación pronóstica para predecir el resultado del tratamiento en los pacientes con leucemia mieloide crónica. Actualmente, se usan tres sistemas de puntuación pronóstica para determinar el puntaje de riesgo del paciente.

- En el sistema Sokal, el puntaje se basa en la edad del paciente, el tamaño del bazo, el conteo de plaquetas y el porcentaje de células blásticas circulantes en la sangre periférica (la sangre que circula por el cuerpo).
- El sistema Hasford emplea los mismos factores que el sistema Sokal para determinar el puntaje, pero también incluye el número de eosinófilos y basófilos circulantes en la sangre periférica.
- El sistema de puntuación del Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados (EUTOS, por sus siglas en inglés) utiliza solo el porcentaje de basófilos circulantes en la sangre periférica y el tamaño del bazo.

Vea la sección titulada *Más información* en la página 59 para obtener enlaces a sitios web sobre estos sistemas de puntuación.

Los médicos utilizan los puntajes de riesgo para tomar decisiones sobre el tratamiento. Los sistemas Sokal y Hasford clasifican a los pacientes en tres grupos (bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo), mientras que el sistema de puntuación del EUTOS solo clasifica a los pacientes en dos grupos (bajo riesgo o alto riesgo). Por lo general, los pacientes con leucemia mieloide crónica en la categoría de bajo riesgo tienen más probabilidades de presentar una respuesta favorable al tratamiento.

Tratamiento

Los médicos que se especializan en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica se llaman “hematólogos-oncólogos”. Un hematólogo-oncólogo es un médico con capacitación especial en el diagnóstico y el tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre, tales como la leucemia, el linfoma y el mieloma. Estos médicos pueden determinar las opciones de tratamiento más adecuadas para cada paciente.

No parece que la leucemia mieloide crónica sea curable con las farmacoterapias actuales. Pero con el tiempo, más y más pacientes con leucemia mieloide crónica logran remisiones extremadamente profundas. Con las farmacoterapias actuales, la mayoría de las personas que son diagnosticadas en la fase crónica de la enfermedad pueden esperar tener una buena calidad de vida por muchos años.

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica ha mejorado considerablemente desde la introducción del mesilato de imatinib (Gleevec®), un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés), en el 2001, y la aprobación de dos inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, el dasatinib (Sprycel®) en el 2006 y el nilotinib (Tasigna®) en el 2007. La introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa hizo que la leucemia mieloide crónica pasara de ser un trastorno posiblemente mortal a uno que se puede controlar. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los inhibidores de la tirosina quinasa, y es posible que los pacientes presenten resistencia a estos medicamentos.

El enfoque de tratamiento de cada paciente se basa en la fase de la leucemia mieloide crónica al momento del diagnóstico, los puntajes de riesgo, la edad y los otros problemas de salud que tenga el paciente. Para ver una lista de los medicamentos empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, consulte la Tabla 1 en la página 32.

Tratamiento para pacientes con conteos altos de glóbulos blancos.

Algunos pacientes pueden tener conteos muy altos de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) al momento del diagnóstico. Tener una cantidad elevada de glóbulos blancos a veces puede afectar el flujo sanguíneo al cerebro, los pulmones, los ojos y otros lugares, y también puede causar lesiones en los vasos sanguíneos pequeños.

La hidroxiurea (Hydrea®) a veces se administra para reducir rápidamente la cantidad de glóbulos blancos en el paciente, hasta que se confirme el diagnóstico de leucemia mieloide crónica por medio de pruebas de sangre y médula ósea. La hidroxiurea se administra en forma de cápsulas por vía oral. La reducción de la cantidad de glóbulos blancos puede ayudar a reducir el tamaño del bazo. Por lo general, los médicos suspenden la hidroxiurea e inician la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa una vez confirmado el diagnóstico de leucemia mieloide crónica.

La leucocitaféresis es un procedimiento en el cual se utiliza una máquina parecida a la de diálisis para eliminar los glóbulos blancos de la sangre circulante. Este procedimiento se usa para reducir la cantidad de glóbulos blancos en mujeres que reciben un diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica durante los primeros meses de embarazo, cuando otros tratamientos pueden ser perjudiciales para el desarrollo fetal. Para obtener más información sobre el embarazo y la leucemia mieloide crónica, vea la página 47.

Terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs, por sus siglas en inglés) constituyen un tipo de terapia dirigida. Estos medicamentos se toman en forma de comprimidos por vía oral. Las terapias dirigidas identifican y atacan a tipos específicos de células de cáncer, causando así menos daño a las células normales. En la leucemia mieloide crónica, los inhibidores de la tirosina quinasa se dirigen a la proteína anormal BCR-ABL que produce la proliferación descontrolada de las células de leucemia y bloquean su funcionamiento, provocando así la muerte de estas células.

Tres medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa están aprobados como terapia inicial (tratamiento de primera línea) para la leucemia mieloide crónica en fase crónica. Estos medicamentos son:

- Mesilato de imatinib (Gleevec®)
- Dasatinib (Sprycel®)
- Nilotinib (Tasigna®)

El tratamiento “inicial” es la primera terapia que se administra para tratar una enfermedad. Si el primer tratamiento no da resultado, ya sea por intolerancia (efectos secundarios intolerables) a un medicamento específico o resistencia al medicamento (la leucemia mieloide crónica no responde al medicamento) durante la terapia, se prueba una segunda opción de tratamiento. Si tanto el tratamiento inicial como el posterior (tratamiento de segunda línea) no dan resultado, se puede ofrecer al paciente un tercer tratamiento (tratamiento de tercera línea).

En caso de resistencia y/o intolerancia a los tratamientos de segunda línea, otras opciones de inhibidores de la tirosina quinasa incluyen:

- Bosutinib (Bosulif®)
- Ponatinib (Iclusig®)

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o enfermedad vascular periférica deben recibir un seguimiento cuidadoso y frecuente durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. Si bien es infrecuente, algunos pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa presentan efectos secundarios cardíacos graves, entre ellos, insuficiencia cardíaca congestiva y prolongación del intervalo QT (cambios del ritmo cardíaco). Muchos pacientes que presentan efectos cardíacos adversos también tienen otros problemas de salud y factores de riesgo, entre ellos, edad avanzada y antecedentes médicos de enfermedad cardíaca.

Mesilato de imatinib (Gleevec)

- En el 2001, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el imatinib como el primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa para la leucemia mieloide crónica. Debido a que el imatinib fue el primer medicamento de esta clase, se le conoce como inhibidor de la tirosina quinasa “de primera generación”.
- Esta farmacoterapia oral sumamente eficaz produce una remisión estable en la mayoría de las personas.
- El imatinib ha sido la terapia inicial (tratamiento de primera línea) estándar para la leucemia mieloide crónica en fase crónica desde el 2001.
- Actualmente, el imatinib se debe tomar indefinidamente o hasta que deje de dar resultado.
- La FDA ha aprobado el imatinib para el tratamiento de:
 - Pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica
 - Adultos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase de crisis blástica, fase acelerada o fase crónica, luego del fracaso de la terapia con interferón alfa
- El imatinib se debería tomar junto con comida y un vaso grande de agua.
- Por lo general, la mayoría de los pacientes, tanto los jóvenes como los mayores, lo toleran bien, aunque la mayoría presentan algunos efectos secundarios. Es importante que los pacientes informen al médico sobre cualquier efecto secundario que presenten, porque la mayoría de ellos se pueden tratar. Los efectos secundarios comunes del imatinib son:
 - Náuseas, vómitos y diarrea
 - Calambres y dolor en los huesos
 - Fatiga
 - Sarpullidos
- A pesar de ser infrecuentes, los efectos secundarios serios del imatinib incluyen:
 - Deficiencias de células sanguíneas. Tener cantidades insuficientes de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas puede aumentar el riesgo de anemia, infección y/o sangrado en el paciente.

- Edema (retención de líquidos/hinchazón alrededor de los ojos, los pies, los pulmones o el corazón).
- Insuficiencia cardíaca congestiva (capacidad reducida del corazón para bombear la sangre) y disfunción ventricular izquierda (funcionamiento reducido del lado izquierdo del corazón), especialmente en pacientes con otros problemas de salud y factores de riesgo. Los pacientes con enfermedad cardíaca o con factores de riesgo de enfermedad cardíaca deben recibir seguimiento y tratamiento para dicha afección.
- Problemas hepáticos graves
- Algunos pacientes con leucemia mieloide crónica no pueden tolerar los efectos secundarios del imatinib. En otros pacientes con la enfermedad, el medicamento deja de dar resultado. Esto se conoce con el nombre de “resistencia al imatinib”. En algunos casos, la resistencia al imatinib se puede superar aumentando la dosis del medicamento que toma el paciente. Sin embargo, es posible que algunos pacientes necesiten tomar otro inhibidor de la tirosina quinasa. Afortunadamente, existen otras terapias aprobadas que ayudan a las personas que presentan intolerancia o resistencia al imatinib. Cuando el imatinib no es una opción de tratamiento, el médico decide, junto con su paciente, cuál de los otros tratamientos es la mejor alternativa.

Dasatinib (Sprycel)

- El dasatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, fue aprobado inicialmente por la FDA en el 2006. Debido a que el dasatinib fue desarrollado después del imatinib, se le llama inhibidor de la tirosina quinasa de “segunda generación”.
- La FDA ha aprobado el dasatinib para el tratamiento de adultos con:
 - Diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica
 - Leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica que tienen resistencia o intolerancia a otros tratamientos, entre ellos, el imatinib
- El dasatinib se toma diariamente, ya sea en la mañana o en la noche, con o sin alimentos. Los pacientes no deberían beber jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con dasatinib. Los pacientes que toman medicamentos antiácidos deberían tomarlos 2 horas antes o 2 horas después de tomar el dasatinib.
- Los estudios del dasatinib han demostrado que es más potente que el imatinib y que induce respuestas moleculares más rápidas y profundas que las que se logran con el imatinib. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el dasatinib aumente la supervivencia de las personas, en comparación con el imatinib.

- Los efectos secundarios comunes del dasatinib incluyen:
 - Náuseas
 - Diarrea
 - Dolor de cabeza
 - Fatiga
 - Falta de aliento
 - Sarpullido
 - Fiebre
- El dasatinib puede producir efectos secundarios serios, entre ellos:
 - Deficiencias de células sanguíneas. Tener cantidades insuficientes de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas puede aumentar el riesgo de anemia, infección y/o sangrado en el paciente.
 - Retención de líquidos alrededor de los pulmones, el corazón o el estómago. Los pacientes deberían llamar al médico inmediatamente si presentan cualquiera de estos síntomas: hinchazón en todo el cuerpo, aumento de peso, falta de aliento y tos, especialmente durante períodos de poca actividad física o en reposo, y dolor en el pecho al respirar hondo.
 - Riesgo aumentado, aunque infrecuente, de una afección seria llamada “hipertensión arterial pulmonar” (PAH, por sus siglas en inglés), que es presión arterial alta en las arterias de los pulmones. El médico debería examinar el corazón y los pulmones del paciente antes y durante el tratamiento con dasatinib. El medicamento se debería suspender permanentemente si al paciente se le diagnostica hipertensión arterial pulmonar durante el tratamiento con dasatinib. Esta afección puede ser reversible después de la suspensión del dasatinib.

Nilotinib (Tasigna)

- El nilotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación aprobado por la FDA en el 2007 para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en:
 - Adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica
 - Adultos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica y fase acelerada que tienen resistencia o intolerancia a una terapia previa que incluyó el imatinib

- Los productos derivados del pomelo (toronja) aumentan la concentración de nilotinib en el cuerpo. Esto puede aumentar la probabilidad de que el paciente presente efectos secundarios serios y potencialmente mortales. Durante el tratamiento con nilotinib, los pacientes deberían evitar el consumo de pomelo, jugo de pomelo y cualquier suplemento que contenga extracto de pomelo.
- Normalmente, el nilotinib se toma dos veces al día. Se debería tomar con el estómago vacío. Los pacientes deberían evitar consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes de tomar la dosis y también por lo menos 1 hora después de tomar la dosis.
- Los estudios del nilotinib han demostrado que es más potente que el imatinib y que induce respuestas moleculares más rápidas y profundas que las que se logran con el imatinib. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el nilotinib aumente la supervivencia de las personas, en comparación con el imatinib.
- Un efecto secundario serio del nilotinib es que puede causar problemas del ritmo cardíaco en algunos pacientes. A veces, esto se produce por la interacción del nilotinib con otros medicamentos o suplementos, por lo cual es muy importante que los pacientes informen a sus médicos de cualquier medicina que estén tomando, incluyendo las de venta libre.
- Los pacientes que necesitan tomar antiácidos (medicamentos para el tratamiento de la acidez gástrica) no deberían tomarlos al mismo tiempo que el nilotinib. Los pacientes que toman bloqueadores H2 (bloqueadores/antagonistas del receptor de la histamina de tipo 2) deberían tomar estos medicamentos unas 10 horas antes de tomar el nilotinib o 2 horas después de tomarlo. Los pacientes que toman antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio o simeticona deberían tomar estos medicamentos unas 2 horas antes o 2 horas después de tomar el nilotinib.
- Los efectos secundarios comunes incluyen:
 - Náuseas, vómitos y diarrea
 - Sarpullido
 - Dolor de cabeza
 - Fatiga
 - Picazón
 - Tos
 - Estreñimiento

- Dolor en los músculos y las articulaciones
- Goteo nasal, congestión nasal, estornudos, dolor de garganta
- Fiebre
- Sudores nocturnos
- Los efectos secundarios serios del nilotinib incluyen:
 - Deficiencias de células sanguíneas. Tener cantidades insuficientes de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas puede aumentar el riesgo de anemia, infección y/o sangrado en el paciente.
 - Prolongación del intervalo QT, un problema cardíaco serio que produce cambios en el ritmo cardíaco. Esta afección puede ser fatal, y los pacientes deberían comunicarse con su médico inmediatamente si presentan vahídos, desmayos o un ritmo cardíaco irregular durante el tratamiento con nilotinib. Antes de empezar a tomar nilotinib, y durante el tratamiento con este medicamento, los médicos deberían realizar a sus pacientes el examen cardíaco llamado “electrocardiograma” (ECG).
 - Disminución del flujo sanguíneo en las piernas, el corazón o el cerebro
 - Síntomas de daño hepático, entre ellos, coloración amarillenta en la piel y los ojos
 - Inflamación del páncreas. Entre los síntomas se incluyen el dolor de estómago con náuseas y vómitos.
 - Hiperglucemia, una cantidad mayor de lo normal de glucosa (azúcar) en la sangre
 - Retención de líquidos. Los síntomas incluyen falta de aliento, rápido aumento de peso e hinchazón.

Bosutinib (Bosulif)

- El bosutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación que fue aprobado por la FDA en el 2012. Está aprobado para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica que tienen resistencia o intolerancia a una terapia previa. El medicamento solamente está aprobado para el tratamiento de la enfermedad después de que otro inhibidor de la tirosina quinasa haya dejado de dar resultado o haya causado efectos secundarios muy graves.

- Los efectos secundarios incluyen:
 - Dolor de estómago, diarrea, náuseas y vómitos
 - Retención de líquidos
 - Sarpullido
 - Fatiga
- Los efectos secundarios serios incluyen:
 - Deficiencias de células sanguíneas. Tener cantidades insuficientes de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas puede aumentar el riesgo de anemia, infección y/o sangrado en el paciente.
 - Problemas hepáticos
 - Retención de líquidos alrededor de los pulmones, el corazón y el estómago
 - Problemas renales

Ponatinib (Iclusig)

- La FDA aprobó el ponatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en el 2012. El ponatinib está aprobado para:
 - Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica para quienes ningún otro inhibidor de la tirosina quinasa esté indicado
 - Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica que tienen la mutación *T315I*
- El ponatinib puede tomarse con o sin alimentos.
- El ponatinib se dirige a todos los cambios (mutaciones) de la proteína BCR-ABL que son resistentes al imatinib y a otros inhibidores de la tirosina quinasa. Sin embargo, este medicamento puede causar efectos secundarios graves y no es una buena opción para todos los pacientes.
- Los efectos secundarios más frecuentes incluyen:
 - Sarpullido
 - Dolor en el área del estómago (abdomen)
 - Fatiga

- Dolor de cabeza
- Sequedad en la piel
- Fiebre
- Estreñimiento
- Presión arterial alta
- Los riesgos serios o potencialmente mortales incluyen:
 - Coágulos sanguíneos u obstrucciones de los vasos sanguíneos (arterias y venas). Los pacientes deberían obtener atención médica de inmediato si presentan cualquiera de los siguientes síntomas: dolor o presión en el pecho; dolor en los brazos, piernas, espalda, cuello o mandíbula; falta de aliento; adormecimiento o debilidad en un lado del cuerpo; hinchazón de las piernas; dolor de cabeza; dolor intenso de estómago; mareos; disminución o pérdida de la visión; y/o problemas del habla.
 - Problemas cardíacos, entre ellos, insuficiencia cardíaca; ritmo cardíaco irregular, lento o acelerado; y ataque cardíaco. Los médicos evaluarán el funcionamiento del corazón en sus pacientes antes y durante el tratamiento con ponatinib. Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares deberían ser remitidos a un cardiólogo. Obtenga atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas: falta de aliento; dolor en el pecho; ritmo cardíaco acelerado o irregular; mareos o sensación de que va a desmayarse.
 - Problemas hepáticos, entre ellos, la insuficiencia hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta en la piel o en las partes blancas del ojo, orina de color oscuro, sangrado o moretones, pérdida del apetito y somnolencia.
- Otros efectos secundarios serios incluyen:
 - Presión arterial alta
 - Pancreatitis (inflamación del páncreas)
 - Neuropatía (daño en los nervios de los brazos, cerebro, manos, piernas o pies)
 - Problemas oculares serios que pueden provocar ceguera o visión borrosa
 - Sangrado intenso
 - Retención de líquidos

Resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa. El término que se usa para describir una mejoría (producida por el tratamiento) en la enfermedad es “respuesta al tratamiento”. El término que se usa para describir la razón por la cual una enfermedad no ha respondido al tratamiento es “resistencia a los medicamentos”. La resistencia a los medicamentos en la leucemia mieloide crónica se presenta cuando las células de cáncer no responden a un medicamento que se administra para matarlas o debilitarlas. El término que describe la resistencia a un medicamento que se está tomando por primera vez durante el proceso de la enfermedad es “resistencia primaria”. Este tipo de resistencia es infrecuente en pacientes con leucemia mieloide crónica. El tipo más común de resistencia a los medicamentos en pacientes con leucemia mieloide crónica ocurre cuando las células de cáncer responden al tratamiento, pero luego dejan de responder. Esta respuesta se llama “resistencia secundaria”. En la leucemia mieloide crónica, a menudo se produce por las mutaciones en el gen *BCR-ABL*. Estas mutaciones alteran la forma de la proteína BCR-ABL, lo cual puede afectar la actividad bloqueante del inhibidor de la tirosina quinasa sobre dicha proteína, permitiendo así que las células de cáncer vuelvan a proliferar. A veces, se puede poner fin a la resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa aumentando la dosis del medicamento o usando otro tipo de inhibidor de la tirosina quinasa. Los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación pueden ser eficaces en el tratamiento de pacientes que tienen mutaciones resistentes a imatinib. El análisis de mutación del gen *BCR-ABL* es una prueba que identifica las mutaciones en el gen *BCR-ABL* que son responsables de la resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa. Esta información puede ayudar al médico a decidir qué medicamento recetar.

Interacciones farmacológicas. Ciertos medicamentos, suplementos a base de hierbas e incluso alimentos pueden afectar el funcionamiento de los inhibidores de la tirosina quinasa en el cuerpo. Los corticoesteroides, los medicamentos anticonvulsivos, los antiácidos y el suplemento llamado hierba de San Juan (St. John’s wort, en inglés) pueden hacer que algunos inhibidores de la tirosina quinasa sean menos eficaces. Por otro lado, algunos antibióticos, medicamentos antifúngicos y productos derivados del pomelo (toronja) pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la tirosina quinasa a niveles peligrosamente elevados.

Los inhibidores de la tirosina quinasa pueden presentar interacciones serias o incluso mortales con otros medicamentos recetados, medicamentos de venta libre, suplementos e incluso ciertos alimentos. Los pacientes siempre deberían proporcionar a su médico una lista de todos los medicamentos, suplementos a base de hierbas y vitaminas que estén tomando para asegurarse de que es seguro tomar el producto junto con los inhibidores de la tirosina quinasa. Además, es importante preguntar al médico qué alimentos se deberían evitar.

Adherencia a los inhibidores de la tirosina quinasa. Es importante que los pacientes tomen los inhibidores de la tirosina quinasa según las indicaciones del médico. Adherencia (o adhesión) a la terapia oral implica que el paciente:

- Toma la dosis correcta del medicamento
- Toma el medicamento a la hora correcta
- Nunca omite una dosis
- Nunca toma una dosis adicional
- No toma una dosis con alimentos, líquidos ni otros medicamentos que no están permitidos

En la mayoría de los pacientes, los inhibidores de la tirosina quinasa pueden controlar la leucemia mieloide crónica. Los pacientes no deberían omitir dosis para intentar reducir los efectos secundarios del medicamento. Además, deberían informar a sus médicos acerca de cualquier efecto secundario que presenten. Los médicos pueden ofrecer tratamiento de apoyo para ayudar a los pacientes a manejar estos efectos secundarios.

Los pacientes deben tomar su medicación según las indicaciones para obtener la mejor respuesta posible. La adherencia inadecuada al régimen terapéutico es la principal razón de una respuesta insuficiente al tratamiento recetado. Los pacientes no deberían dejar de tomar su medicación, ni tampoco tomar una cantidad menor de la recetada, a menos que lo estén haciendo según las indicaciones de su médico. Tomar una cantidad menor de la recetada puede afectar la manera en que funciona el medicamento y hacer que los resultados del tratamiento sean desfavorables.

Tabla 1. Medicamentos empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Nombre genérico (nombre de marca)	Tipo de medicamento	Aprobado para:
Mesilato de imatinib (Gleevec®)	Inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés)	1. Adultos y niños con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Adultos en fase crónica, acelerada o blástica luego del fracaso de la terapia con interferón alfa
Dasatinib (Sprycel®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	1. Adultos con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Adultos en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a una terapia previa
Nilotinib (Tasigna®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	1. Adultos con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Adultos en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a una terapia previa
Bosutinib (Bosulif®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	Adultos en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a una terapia previa
Ponatinib (Iclusig®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	Adultos para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosina quinasa y adultos con la mutación <i>T315I</i>
Mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®)	Inhibidor de la síntesis de proteínas	Adultos en fase crónica o acelerada que ya no responden a los inhibidores de la tirosina quinasa o que han presentado intolerancia a dos o más de estos medicamentos

Los siguientes medicamentos se usaron como terapia inicial antes de la disponibilidad de los inhibidores de la tirosina quinasa. Es posible que todavía se empleen en determinados pacientes.

Interferón alfa (Roferon-A®, Intron A®)

Interferón alfa pegilado

Hidroxiurea (Hydrea®)

Citarabina (Cytosar-U®)

Busulfán (Myleran®)

Quimioterapia. Por lo general, la quimioterapia se usa solo en pacientes con enfermedad en fase blástica, como una manera de hacer que la leucemia mieloide crónica vuelva a la fase crónica. A veces se usan dosis muy altas de quimioterapia en el protocolo para preparar al paciente para un alotrasplante de células madre.

El mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®), un medicamento quimioterapéutico, es una opción de tratamiento para adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada que tienen resistencia y/o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa. La omacetaxina se puede usar para el tratamiento de todas las mutaciones resistentes a los inhibidores de la tirosina quinasa, incluyendo la mutación *T315I*. En general, su uso se limita a los pacientes que han agotado todas las demás opciones de inhibidores de la tirosina quinasa y que no son candidatos a un alotrasplante.

La omacetaxina se administra como un líquido que se inyecta debajo de la piel. Los efectos secundarios más comunes incluyen:

- Deficiencias de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Diarrea
- Náuseas
- Fatiga
- Fiebre
- Infecciones
- Reacción en el lugar de la inyección

Inmunoterapia. La inmunoterapia es un tipo de farmacoterapia que estimula el sistema inmunitario. El interferón es una sustancia producida naturalmente por el sistema inmunitario, pero también se puede producir en el laboratorio. Esta sustancia reduce el crecimiento y la división de las células de cáncer.

Antes de la introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa, se consideraba al interferón como tratamiento de primera línea para los pacientes que no podían recibir un alotrasplante de células madre. Actualmente, el tratamiento con interferón se emplea con menos frecuencia para la leucemia mieloide crónica porque, en general, los inhibidores de la tirosina quinasa son más eficaces y producen menos efectos secundarios. A pesar de que el interferón ya no se usa como tratamiento de primera línea para la enfermedad, puede ser una opción para algunos pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa o para las pacientes que están embarazadas.

El interferón puede producir efectos secundarios considerables, entre ellos:

- Problemas de concentración y memoria
- Cambios de humor
- Síntomas similares a los de la gripe, tales como dolores musculares, fatiga, fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, náuseas y vómitos
- Deficiencias de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas

Estos efectos secundarios persisten mientras el paciente continúa usando el medicamento, pero con el tiempo, es posible que sea más fácil tolerarlos. Sin embargo, muchos pacientes no pueden sobrellevar estos efectos secundarios todos los días y deben suspender el tratamiento con interferón.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSTC, por sus siglas en inglés). Un trasplante es una opción para algunos pacientes con leucemia mieloide crónica.

Alotrasplante de células madre. Actualmente, el alotrasplante de células madre (infusión de las células madre de un donante en un paciente) es la mejor opción de tratamiento curativo para determinados pacientes, según los datos publicados. Sin embargo, este tipo de trasplante puede producir complicaciones y efectos secundarios serios o incluso potencialmente mortales. Además, a menudo no es una buena opción para pacientes mayores o pacientes que tienen otros problemas de salud. Los resultados obtenidos con donantes compatibles emparentados y no emparentados son muy similares.

La decisión de realizar un alotrasplante se ha vuelto más complicada debido a que muchos pacientes presentan respuestas muy favorables a los inhibidores de la tirosina quinasa. Por un lado, el trasplante tiene resultados curativos demostrados en algunos pacientes con leucemia mieloide crónica. Por el otro, es posible que los inhibidores de la tirosina quinasa puedan controlar la enfermedad durante períodos muy prolongados y mantener la calidad de vida sin los efectos secundarios serios de un trasplante.

El médico tendrá en cuenta muchos factores importantes al decidir si un alotrasplante es la opción preferida de tratamiento para el paciente. Entre estos factores se incluyen la edad del paciente, su estado de salud general, la fase de la leucemia mieloide crónica, si hubo una respuesta desfavorable a otros tratamientos y la disponibilidad de un donante con buena compatibilidad. Un trasplante se considera como opción para pacientes que tienen resistencia a por lo menos dos tipos de inhibidores de la tirosina quinasa, para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica y para pacientes que tienen intolerancia a todos los inhibidores de la tirosina quinasa.

El factor pronóstico más importante para la supervivencia posterior al trasplante es la fase de la leucemia mieloide crónica. Aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica vivirán libres de la enfermedad durante 5 años. En el caso de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada, aproximadamente el 40 al 50 por ciento de ellos viven libres de la enfermedad más allá de los 5 años, y solamente el 10 al 20 por ciento de los pacientes en la fase blástica están vivos libres de la enfermedad después de 5 años.

Para obtener más información sobre todos los tipos de trasplantes de células madre, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica según la fase de la enfermedad

Cada fase de la leucemia mieloide crónica necesita un tratamiento diferente.

Tratamiento en la fase crónica. La terapia con inhibidores de la tirosina quinasa es el tratamiento estándar para la enfermedad en fase crónica. Los inhibidores de la tirosina quinasa a menudo resultan eficaces para manejar la leucemia mieloide crónica por largos períodos de tiempo. Tres de ellos están aprobados como tratamiento primario para la leucemia mieloide crónica en fase crónica. Los tratamientos aprobados son:

- 400 mg de imatinib una vez al día
- 100 mg de dasatinib una vez al día
- 300 mg de nilotinib dos veces al día

Al escoger un inhibidor de la tirosina quinasa de primera línea, puede que los médicos tomen en cuenta factores como las afecciones preexistentes del paciente, su edad y puntaje de riesgo, el esquema de dosificación y el costo del medicamento.

Después de iniciar la terapia, los médicos harán un seguimiento de los pacientes para evaluar la respuesta al tratamiento. Si el paciente responde bien, continuará con la misma farmacoterapia. Si el paciente no logra los objetivos del tratamiento, el médico deberá averiguar la razón. Se debería realizar un análisis de mutación génica para detectar la presencia de mutaciones del gen *BCR-ABL*. El médico también determinará si el paciente se ha estado adhiriendo al plan de tratamiento

o no. Si el tratamiento actual del paciente no está dando resultado, hay varias opciones. Entre las opciones se incluyen:

- En el caso de los pacientes que no han estado tomando sus inhibidores de la tirosina quinasa según las indicaciones, aconsejarles sobre la importancia de adherirse debidamente a su régimen terapéutico
- Aumentar la dosis del medicamento actual (si es posible)
- Cambiar a otro inhibidor de la tirosina quinasa, por ejemplo, cambiar de imatinib a dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib
- Probar una quimioterapia (como la omacetaxina, una opción de quimioterapia para pacientes con resistencia o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa)
- Evaluar si el alotrasplante de células madre es una opción

Tratamiento en la fase acelerada. La meta del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada, al igual que en el caso de la fase crónica, es eliminar todas las células que contienen el gen *BCR-ABL*, produciendo así una remisión. Si esto no es posible, la meta es hacer que la enfermedad vuelva a la fase crónica. Se recomienda que los pacientes en la fase acelerada de la enfermedad reciban tratamiento en un centro especializado, con médicos que tienen experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

En la fase acelerada de la enfermedad, a menudo las células de cáncer adquieren nuevas mutaciones genéticas que pueden disminuir la eficacia de los tratamientos. Antes de empezar el tratamiento, los pacientes deberían someterse a un análisis de mutación del gen *BCR-ABL*, a fin de determinar cuál opción de tratamiento es la mejor en su caso.

Las opciones de tratamiento para la leucemia mieloide crónica en fase acelerada dependen de los tratamientos previos que haya recibido el paciente. Si se diagnostica la enfermedad en la fase acelerada y el paciente aún no ha recibido un inhibidor de la tirosina quinasa, una opción de tratamiento es empezar la terapia con uno de los medicamentos de esta clase. Las opciones de tratamiento incluyen:

- 600 mg de imatinib una vez al día
- 140 mg de dasatinib una vez al día
- 400 mg de nilotinib dos veces al día
- 500 mg de bosutinib una vez al día

Si la enfermedad progresa de la fase crónica a la fase acelerada durante la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa, el médico puede optar por aumentar la dosis del medicamento actual (si es posible) o recetar otro inhibidor de la tirosina quinasa que el paciente no haya usado anteriormente. Otras opciones de tratamiento incluyen:

- El ponatinib, para pacientes que no han respondido a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa y para aquellos que tienen la mutación *T315I*
- El medicamento quimioterapéutico omacetaxina (una opción solo para pacientes que han presentado resistencia o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa)
- Un alotrasplante de células madre

Otra opción para los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada es recibir tratamiento en un ensayo clínico. Un ensayo clínico es un estudio realizado por médicos para evaluar nuevos medicamentos y tratamientos, o nuevos usos de medicamentos y tratamientos aprobados. Los ensayos clínicos ofrecen una oportunidad para que los pacientes obtengan tratamientos de vanguardia contra el cáncer. La meta de los ensayos clínicos para la leucemia mieloide crónica es mejorar el tratamiento y la calidad de vida, y asimismo descubrir una cura para la enfermedad. Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre los posibles beneficios y riesgos de participar en un ensayo clínico.

Tratamiento en la fase blástica. Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica tienen células de leucemia que se han vuelto aún más anormales. La enfermedad en fase blástica es más parecida a una leucemia aguda; los pacientes tienen conteos sanguíneos más altos y síntomas más graves. Se recomienda que los pacientes en la fase blástica de la enfermedad reciban tratamiento en un centro especializado, con médicos que tienen experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

Antes de empezar el tratamiento para la enfermedad en fase blástica, es necesario someterse a dos pruebas médicas importantes. La primera determina si la fase blástica involucra a las células blásticas mieloides o linfoides. Esta prueba es necesaria porque el tipo de célula blástica es un factor en la decisión sobre el tratamiento. La segunda prueba, un análisis de mutación del gen *BCR-ABL*, detecta mutaciones en la parte del gen que produce la proteína BCR-ABL. Distintas mutaciones pueden hacer que la proteína BCR-ABL sea más o menos resistente a ciertos inhibidores de la tirosina quinasa.

Una opción para los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica es recibir tratamiento en un ensayo clínico. Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre los posibles beneficios y riesgos de participar en un ensayo clínico.

Otra opción de tratamiento es que el paciente reciba una terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, con o sin quimioterapia, y luego se someta a un alotrasplante de células madre. En el caso de la leucemia mieloide crónica en fase blástica, los médicos generalmente prefieren los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, que son más potentes. Los pacientes que responden a estos medicamentos aún deberían considerar recibir un alotrasplante de células madre. Un alotrasplante de células madre tiene más posibilidades de éxito si es posible lograr que la enfermedad vuelva a la fase crónica antes del trasplante.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Después de que los pacientes empiezan el tratamiento, sus médicos ordenarán periódicamente pruebas de sangre y médula ósea para determinar si están respondiendo al tratamiento. Una respuesta al tratamiento es una mejoría producida por el tratamiento del paciente. La evaluación de la respuesta al tratamiento es una de las estrategias clave para el manejo de la leucemia mieloide crónica. En general, cuanto mayor sea la respuesta a la farmacoterapia, mayor será el tiempo en que la enfermedad estará controlada. La Tabla 2 en la página 42 muestra los diferentes tipos de respuestas al tratamiento para la leucemia mieloide crónica.

Hay tres tipos de respuestas: hematológica, citogenética y molecular.

Respuesta hematológica. Esta respuesta se describe como “parcial” o “completa”, según los resultados del hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC, por sus siglas en inglés) con fórmula leucocitaria. Esta prueba mide la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos (incluyendo los diferentes tipos de glóbulos blancos) y plaquetas en la sangre.

- Respuesta hematológica parcial: la cantidad de cada tipo de célula sanguínea empieza a normalizarse.
- Respuesta hematológica completa (CHR, por sus siglas en inglés): los conteos de células sanguíneas se han normalizado. La mayoría de los pacientes que reciben terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa tendrán una respuesta hematológica completa en un plazo máximo de 3 meses desde el inicio del tratamiento.

Respuesta citogenética. Esta es una medición de la cantidad de células de la médula ósea que contienen el cromosoma Philadelphia (Ph). Se utiliza un análisis citogenético o una prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) para realizar esta medición.

- Respuesta citogenética completa (CCyR, por sus siglas en inglés): no se pueden detectar células con el cromosoma Ph en la médula ósea.
- Respuesta citogenética parcial (PCyR, por sus siglas en inglés): del 1% al 35% de las células de la médula ósea tienen el cromosoma Ph.
- Respuesta citogenética mayor (MCyR, por sus siglas en inglés): del 0% al 35% de las células tienen el cromosoma Ph. Este término se usa a veces para describir una respuesta citogenética completa o parcial.
- Respuesta citogenética menor: más del 35% de las células de la médula ósea tienen el cromosoma Ph.

Se realiza un análisis citogenético de la médula ósea en las consultas de seguimiento a los 3 y 6 meses para evaluar la respuesta del paciente a la terapia, si no se dispone de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (vea la sección *Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa* en la página 16).

Respuesta molecular. Una respuesta molecular es una reducción de la cantidad de células con el gen *BCR-ABL*. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mide la cantidad de células en la sangre periférica que contienen el gen *BCR-ABL*. La respuesta molecular inicial del paciente al tratamiento es importante en la predicción del resultado y en la decisión sobre las opciones futuras de tratamiento.

- Respuesta molecular temprana: el nivel del gen *BCR-ABL* es 10 por ciento o menos a los 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento. Esto significa que no más del 10 por ciento de las células —10 de cada 100 células— tienen el gen *BCR-ABL*.
- Respuesta molecular mayor (MMR, por sus siglas en inglés): el nivel del gen *BCR-ABL* ha disminuido a 0.1 por ciento. Esto significa que 1 de cada 1,000 células tiene el gen *BCR-ABL*. Esto también se conoce con el nombre de “reducción de 3 logaritmos”.
- Respuesta molecular completa (CMR, por sus siglas en inglés): no se detecta ninguna célula con el gen *BCR-ABL* por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Esto también se conoce con el nombre de “respuesta molecular profunda”.

Escala Internacional (IS, por sus siglas en inglés). Esta es una escala estandarizada para la evaluación de los resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, que mide la cantidad de células que tienen el gen *BCR-ABL*. Se usa para determinar la eficacia del tratamiento. La Escala Internacional define el valor de referencia como *BCR-ABL* 100%. Esto significa que 100 de cada 100 células tiene el gen *BCR-ABL*. Una reducción

logarítmica indica que el nivel de *BCR-ABL* ha disminuido cierta cantidad de veces respecto al valor de referencia.

- Una reducción de 1 logaritmo indica que los niveles de *BCR-ABL* han disminuido 10 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que 10 por ciento de las células (10 de cada 100 células) tienen el gen *BCR-ABL*. Esto también se escribe como “10 por ciento con *BCR-ABL*”. Esta reducción es aproximadamente equivalente a una respuesta molecular temprana.
- Una reducción de 2 logaritmos indica que los niveles de *BCR-ABL* han disminuido 100 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que 1 por ciento de las células (1 de cada 100 células) tienen el gen *BCR-ABL*. Esto también se escribe como “1 por ciento con *BCR-ABL*”.
- Una reducción de 3 logaritmos indica que los niveles de *BCR-ABL* han disminuido 1,000 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que 0.1 por ciento de las células (1 de cada 1,000 células) tienen el gen *BCR-ABL*. Esto también se escribe como “0.1 por ciento con *BCR-ABL*”. También se le llama “respuesta molecular mayor”.
- Una reducción de 4.5 logaritmos también se conoce con el nombre de “respuesta molecular completa” o “respuesta molecular profunda”. Los médicos a veces se refieren a esto como “MR4.5”. Una reducción de 4.5 logaritmos indica que 0.0032% de las células (1 de cada 32,000 células) tienen el gen *BCR-ABL*. Lograr una respuesta molecular profunda es un signo de remisión de la enfermedad. Los pacientes que logran y luego mantienen una respuesta molecular profunda durante un período de tiempo considerable tal vez se consideren candidatos para participar en un ensayo clínico que evalúe la suspensión supervisada de la farmacoterapia. Vea la sección *Investigación médica y ensayos clínicos* en la página 49.

Puede que las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa no estén estandarizadas de un laboratorio a otro. Los distintos laboratorios pueden establecer sus propios valores de referencia. Por lo tanto, la misma muestra puede dar resultados ligeramente diferentes en distintos laboratorios. Debido a ello, es mejor enviar la muestra siempre al mismo laboratorio para poder recibir resultados coherentes. Esto ayudará a los pacientes y a los miembros del equipo de profesionales médicos encargados de su atención a hacer un seguimiento más eficaz de la respuesta al tratamiento.

Se recomienda que se realice una prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa cada 3 meses durante 2 años, siempre y cuando la enfermedad del paciente siga respondiendo al tratamiento. Después de 2 años, la prueba se debería realizar cada 3 a 6 meses.

Análisis de mutación del gen *BCR-ABL*

A veces, las mutaciones ocurren en la parte del gen *BCR-ABL* que produce la proteína BCR-ABL. Estas mutaciones alteran la forma de la proteína BCR-ABL, lo cual puede afectar la manera en que los inhibidores de la tirosina quinasa se unen a la proteína BCR-ABL para bloquear las señales proliferativas.

El análisis de mutación del gen *BCR-ABL* es una prueba que busca mutaciones en el gen *BCR-ABL* que pueden hacer que ciertos inhibidores de la tirosina quinasa dejen de dar resultado. Se debería realizar un análisis de mutación del gen *BCR-ABL* en caso de:

- Respuesta insuficiente a la terapia inicial con inhibidores de la tirosina quinasa
- Incumplimiento de un objetivo del tratamiento
- Pérdida de la respuesta hematológica o citogenética, aumento de 1 logaritmo en los niveles de *BCR-ABL* o pérdida de la respuesta molecular mayor
- Progresión a la fase acelerada o blástica

No es necesario realizar un análisis de mutación en el caso de un paciente que cambia de medicación debido a los efectos secundarios.

Tabla 2. Respuestas al tratamiento para la leucemia mieloide crónica

Tipo de respuesta	Características	Prueba empleada para medir la respuesta
Hematológica Respuesta hematológica completa (CHR, en inglés)	<ul style="list-style-type: none"> • Los conteos sanguíneos se normalizan • No hay blastos en la sangre periférica • No hay signos ni síntomas de la enfermedad; el bazo recupera su tamaño normal 	Hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC, en inglés) con fórmula leucocitaria
Citogenética Respuesta citogenética completa (CCyR, en inglés)	No se detectan cromosomas Philadelphia (Ph)	Análisis citogenético de la médula ósea o prueba de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH, en inglés)
Respuesta citogenética parcial (PCyR, en inglés)	Del 1% al 35% de las células tienen el cromosoma Ph	
Respuesta citogenética mayor (MCyR, en inglés)	Del 0% al 35% de las células tienen el cromosoma Ph	
Respuesta citogenética menor	Más del 35% de las células tienen el cromosoma Ph	
Molecular Respuesta molecular completa (CMR, en inglés)	Sin gen <i>BCR-ABL</i> detectable	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, en inglés) usando la Escala Internacional
Respuesta molecular mayor (MMR, en inglés)	Una reducción de 3 logaritmos* en los niveles de <i>BCR-ABL</i> o <i>BCR-ABL</i> igual a 0.1%	

*Una reducción de 3 logaritmos es una reducción de 1/1,000 o de mil veces del nivel de células con el gen *BCR-ABL* al inicio del tratamiento.

En el caso de las personas que dejan de responder a los inhibidores de la tirosina quinasa, o aquellas que no logran la respuesta esperada en un determinado período de tiempo (vea la Tabla 3 a continuación), las opciones más comunes son cambiarse a otro inhibidor de la tirosina quinasa aprobado o participar en un ensayo clínico.

Tabla 3. Objetivos de la respuesta al tratamiento y pautas recomendadas para el seguimiento médico en la leucemia mieloide crónica

Tiempo después del diagnóstico	Respuesta óptima	Pautas recomendadas para el seguimiento médico	
		Si se alcanzó el objetivo	Si no se alcanzó el objetivo
3 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤ 10% por qPCR	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento con la misma dosis • Evaluar con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, en inglés) cada 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente • Realizar un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL</i> ENTONCES Aumentar (si es posible) la dosis del inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, en inglés) ○ Cambiar a un TKI alternativo ○ Inscribir en un ensayo clínico ○ Evaluar para un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, en inglés)
	Respuesta citogenética parcial (PCyR, en inglés)		
	Respuesta hematológica completa (CHR, en inglés)		
6 meses	<i>BCR-ABL</i> ≤ 10% por qPCR	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento con la misma dosis • Evaluar con qPCR cada 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente • Realizar un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL</i> ENTONCES Aumentar (si es posible) la dosis del TKI ○ Cambiar a un TKI alternativo ○ Inscribir en un ensayo clínico ○ Evaluar para un HSCT
	Respuesta citogenética parcial (PCyR, en inglés) o mejor		
	Continuación de la respuesta hematológica completa (CHR, en inglés)		

Tabla 3 (continuación). Objetivos de la respuesta al tratamiento y pautas recomendadas para el seguimiento médico en la leucemia mieloide crónica

Tiempo después del diagnóstico	Respuesta óptima	Pautas recomendadas para el seguimiento médico	
12 meses	Respuesta citogenética completa (CCyR, en inglés)	<p>Si se alcanzó el objetivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento con la misma dosis • Después de lograda la respuesta citogenética completa, evaluar con qPCR cada 3 meses por 2 años y, a partir de ahí, cada 3 a 6 meses 	<p>Si no se alcanzó el objetivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente • Realizar un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL</i> <p>ENTONCES</p> <p>Aumentar (si es posible) la dosis del TKI</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambiar a un TKI alternativo u omacetaxina ○ Inscribir en un ensayo clínico ○ Evaluar para un HSCT
18 meses	Respuesta molecular mayor (MMR, en inglés)	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar el tratamiento con la misma dosis • Continuar evaluando con qPCR cada 3 a 6 meses o según las indicaciones del médico 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente • Realizar un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL</i> <p>ENTONCES</p> <p>Cambiar a un TKI alternativo y repetir la evaluación de la médula ósea después de 3 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> Y Evaluar para un HSCT ○ Inscribir en un ensayo clínico

Tabla 3 (continuación). Objetivos de la respuesta al tratamiento y pautas recomendadas para el seguimiento médico en la leucemia mieloide crónica

Tiempo después del diagnóstico	Respuesta óptima	Pautas recomendadas para el seguimiento médico	
18 meses y más	Respuesta molecular mayor (MMR, en inglés) estable o que está mejorando	Si se alcanzó el objetivo	Si no se alcanzó el objetivo
		Continuar con el tratamiento y la atención de seguimiento según las indicaciones del médico	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente • Realizar un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL</i> <p>ENTONCES</p> <p>Cambiar a un TKI alternativo y repetir la evaluación de la médula ósea y la qPCR según lo indicado</p> <p>Y</p> <p>Evaluar para un HSCT</p> <p>O</p> <p>Inscribir en un ensayo clínico</p>

Los objetivos óptimos para los primeros 18 meses del tratamiento de la leucemia mieloide crónica y las pautas generales para el seguimiento médico se enumeran en esta tabla. La incapacidad de alcanzar un objetivo en un momento determinado después de iniciar la terapia podría indicar la necesidad de cambiar el enfoque del tratamiento. Las recomendaciones para el seguimiento médico se basan en la respuesta individual del paciente al tratamiento. Hable con su médico sobre los objetivos en su caso para determinar si ha logrado una respuesta adecuada.
 Fuente: *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ for Chronic Myelogenous Leukemia, 2016.*

Cada paciente responde de manera diferente a la farmacoterapia para la leucemia mieloide crónica. Estas pautas generales en cuanto a la farmacoterapia para la leucemia mieloide crónica están disponibles por Internet a través de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Red Europea de la Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés) (vea la sección titulada *Más información* en la página 59 para obtener enlaces a sitios web con información sobre estos sistemas de puntuación). Para medir la respuesta de una persona a la farmacoterapia para la leucemia mieloide crónica, se comparan los valores de sus pruebas actuales con los resultados de las pruebas realizadas al inicio de la terapia, llamados resultados de “referencia”. Por consiguiente, si una persona tiene un conteo alto de glóbulos blancos al inicio de la terapia, puede que se presente una “respuesta hematológica completa y alguna mejoría citogenética” más allá de los 3 meses de haberse iniciado el tratamiento. Una respuesta molecular completa es lo ideal, pero solo algunos pacientes la logran. Incluso cuando el paciente no logra una respuesta molecular completa, es posible controlar la leucemia mieloide crónica adecuadamente con farmacoterapia.

Niños y adultos jóvenes con leucemia mieloide crónica

Un pequeño porcentaje de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica son niños y adultos jóvenes. La leucemia mieloide crónica representa aproximadamente el 3 por ciento de los diagnósticos nuevos de leucemia en niños. Debido a que la leucemia mieloide crónica es infrecuente en niños, solo se han realizado unos cuantos estudios pediátricos en los cuales se evaluó el uso de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa en niños. Por lo tanto, el tratamiento de niños con leucemia mieloide crónica no está estandarizado. A pesar de que hay diferencias entre niños y adultos en cuanto a la presentación y progresión de la enfermedad, a menudo se siguen las pautas desarrolladas para los adultos. Los niños con leucemia mieloide crónica deberían ser tratados por médicos especializados en el tratamiento de niños con cáncer de la sangre.

Aunque no hay un gran número de estudios concentrados en el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica, hay indicios de que el imatinib puede provocar un retraso en el crecimiento, especialmente en niños que reciben tratamiento antes de alcanzar la pubertad. Otros efectos secundarios infrecuentes del imatinib que se observan en adultos, tales como cardiotoxicidad y problemas de tiroides, parecen ser muy infrecuentes en niños. Debido a la posibilidad de que los niños con leucemia mieloide crónica reciban la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa por mucho más tiempo que los adultos y durante períodos de crecimiento activo, la atención de seguimiento es muy importante. Además de evaluar la respuesta a la terapia, los médicos también deberían evaluar los siguientes factores en sus pacientes pediátricos:

- La estatura y el peso
Los médicos deberían considerar realizar una gammagrafía ósea y una densitometría ósea si hay indicios de anomalías en el crecimiento.
- La pubertad
Los médicos deberían remitir a los pacientes a un endocrinólogo si hay un retraso en la pubertad.
- El funcionamiento de la tiroides
- El corazón
Los pacientes deberían someterse a una ecocardiografía anual.

La adherencia inadecuada a la terapia, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, es una preocupación adicional. En el caso de los inhibidores de la tirosina quinasa, es importante seguir las indicaciones del médico y continuar tomando el medicamento durante todo el tiempo que el médico indique. La

falta de adherencia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa implica la posibilidad de una respuesta subóptima o incluso el fracaso del tratamiento.

Teniendo en cuenta las posibles inquietudes en cuanto al tratamiento de por vida con un inhibidor de la tirosina quinasa, los investigadores están estudiando la suspensión del medicamento después de un período de respuesta molecular profunda. Actualmente, hay escasa información sobre los resultados a largo plazo de pacientes con leucemia mieloide crónica después de haber dejado de tomar imatinib. Otro posible enfoque es la dosificación intermitente del medicamento con el fin de disminuir los efectos secundarios a largo plazo en pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica, pero se necesitan más estudios para evaluar este enfoque. Otra opción de tratamiento es el alotrasplante de células madre. Ya que no se han realizado ensayos controlados aleatorizados para comparar el trasplante de células madre con el uso de imatinib en niños, debido al número limitado de pacientes pediátricos, la decisión sobre cómo tratar la leucemia mieloide crónica ha sido individualizada. La opción de realizar un trasplante de células madre se debería evaluar tomando en consideración las complicaciones asociadas al uso de por vida de un inhibidor de la tirosina quinasa.

Hable con el médico para determinar la mejor opción de tratamiento para su hijo, y comuníquese cualquier preocupación que tenga sobre los riesgos asociados con su terapia. Es importante que su hijo acuda a un médico que se especializa en leucemia pediátrica. Para obtener más información, consulte los libritos gratuitos de LLS titulados *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento* y *Cómo enfrentarse a la leucemia y el linfoma en los niños*.

Fertilidad, embarazo e inhibidores de la tirosina quinasa

Los pacientes en edad reproductiva (o los padres de niños con cáncer) deberían pedir al equipo de profesionales médicos que les explique la manera en que el tratamiento puede afectar la capacidad de tener hijos. Los pacientes con leucemia mieloide crónica que tomarán inhibidores de la tirosina quinasa deberían hablar con sus médicos sobre la conservación de la fertilidad antes de empezar el tratamiento.

Hay un número creciente de pacientes en edad reproductiva que logran remisiones estables y consideran la posibilidad de tener hijos durante su tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. En algunos hombres que toman inhibidores de la tirosina quinasa, los investigadores han observado conteos bajos y baja motilidad de espermatozoides. Los pacientes masculinos

deberían considerar la posibilidad de someterse a una evaluación de la fertilidad antes de concebir un bebé. Además, antes del tratamiento, los hombres deberían considerar como opción la crioconservación de espermatozoides (conservación en un banco de esperma). Dependiendo del tipo de inhibidor de la tirosina quinasa que tome el paciente, puede que el médico recomiende suspender el tratamiento de 3 a 4 semanas antes de la fecha planificada de concepción. En los hijos concebidos por hombres durante el tratamiento con imatinib, no existe un riesgo de transmitir las anomalías del cromosoma Ph a su descendencia.

En el caso de pacientes femeninos que desean quedar embarazadas, los problemas son más complejos y los datos escasos. Se sabe que el imatinib, dasatinib y nilotinib producen efectos tóxicos en el embrión o feto, según estudios realizados con animales. En algunos casos, las pacientes que concibieron durante una terapia con inhibidores de la tirosina quinasa tuvieron abortos espontáneos o bebés que nacieron con anomalías congénitas. La paciente debería consultar con su hematólogo-oncólogo, así como con un obstetra que se especializa en embarazos de alto riesgo, para hablar sobre los posibles riesgos de suspender la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa durante el embarazo, en comparación con los riesgos para el feto si no se suspende la terapia.

Una opción es suspender la terapia con el inhibidor de la tirosina quinasa durante el embarazo. Es posible que el médico recomiende que la paciente planifique el embarazo cuando su respuesta a la terapia sea lo más profunda posible, luego de lograr por lo menos una respuesta molecular mayor. La paciente debería suspender la terapia antes de la concepción y durante el embarazo. Luego, la paciente debería reanudar la terapia inmediatamente después del nacimiento del niño. Durante el embarazo, se debería hacer un estrecho seguimiento de la paciente mediante pruebas de sangre para detectar signos de progresión de la enfermedad. Esta opción solamente se debería llevar a cabo bajo la estrecha supervisión de un hematólogo-oncólogo y un obstetra especializado en embarazos de alto riesgo.

Actualmente, no hay datos que sugieran que el imatinib, o cualquier otro inhibidor de la tirosina quinasa, se pueda tomar sin riesgos durante el embarazo. Las recomendaciones actuales incluyen orientación para que los futuros padres y madres entiendan:

- El riesgo de recaída en las pacientes que suspenden la terapia durante el embarazo
- El riesgo de anomalías congénitas en bebés expuestos a inhibidores de la tirosina quinasa durante el embarazo

- La necesidad de que las mujeres se abstengan de amamantar a sus bebés durante la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa
- Las opciones de tratamiento, durante y después del embarazo

Investigación médica y ensayos clínicos

Los pacientes con leucemia mieloide crónica deberían considerar la opción de participar en un ensayo clínico. Los ensayos clínicos, muchos de los cuales están apoyados por los programas de investigación de LLS, evalúan medicamentos y tratamientos nuevos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándares.

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, llamados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos son diseñados cuidadosamente y evaluados por profesionales clínicos e investigadores expertos para asegurar tanta seguridad y exactitud científica como sea posible. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez sea la mejor opción de tratamiento disponible. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy.

Los ensayos clínicos están diseñados para que sean precisos y muy seguros. Existen ensayos clínicos para pacientes con diagnóstico reciente, para pacientes con enfermedad avanzada y para pacientes que presentan intolerancia o resistencia a los medicamentos que toman. En algunos casos, un ensayo clínico es la mejor opción para el paciente. Los ensayos clínicos son muy prometedores en cuanto a las posibilidades de mejorar las tasas de remisión y descubrir una cura para la leucemia mieloide crónica.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles por teléfono al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. Nuestros Especialistas en Información pueden realizar búsquedas de ensayos clínicos para los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, los pacientes también pueden obtener orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

Enfoques en fase de investigación. Las metas actuales de las investigaciones sobre la leucemia mieloide crónica son:

- Desarrollar terapias verdaderamente curativas
- Desarrollar terapias que puedan dar resultado cuando otras han fallado
- Disminuir los efectos secundarios de un tratamiento

Se están estudiando los siguientes enfoques en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

Mejora de los tratamientos actuales. A pesar de los excelentes resultados de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, muchos ensayos buscan maneras de lograr una mayor optimización de estos medicamentos. Hay investigaciones en curso para:

- Determinar cuál inhibidor de la tirosina quinasa debería usarse como terapia inicial en diferentes grupos de pacientes en fase crónica
- Establecer el mejor momento para que el paciente se cambie a la terapia de segunda línea
- Averiguar si se logran respuestas más profundas al administrar otros fármacos en combinación con los inhibidores de la tirosina quinasa
- Prevenir y/o predecir los efectos secundarios a largo plazo de los inhibidores de la tirosina quinasa
- Determinar qué pacientes pueden suspender la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa de manera exitosa

Nuevas farmacoterapias. Los inhibidores de la tirosina quinasa tratan la leucemia mieloide crónica dirigiéndose a la proteína BCR-ABL que da las instrucciones para el crecimiento de las células de leucemia. Sin embargo, no es poco común que la leucemia mieloide crónica no responda, responda parcialmente o se vuelva resistente a estos medicamentos. El ABL001 es un medicamento en investigación diseñado para desactivar a la proteína BCR-ABL. Actualmente, los tratamientos con inhibidores de la tirosina quinasa se dirigen a la proteína BCR-ABL, pero el ABL001 tiene como objetivo un lugar diferente en la proteína. Los investigadores también están estudiando un medicamento llamado rebastinib, un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa que también está diseñado para superar la resistencia al imatinib uniéndose a un lugar diferente de la proteína BCR-ABL. El rebastinib puede dar resultado contra las enfermedades que conllevan mutaciones resistentes al tratamiento, entre ellas, la mutación *T315I*.

Estrategias para erradicar la enfermedad. Incluso después de un tratamiento que parece haber resultado eficaz, puede que aún quede una pequeña cantidad de células madre leucémicas en la sangre y médula ósea del paciente. A este estado se le llama “enfermedad residual mínima” (MRD, por sus siglas en inglés). Estas células madre parecen ser resistentes a la terapia con el inhibidor de la tirosina quinasa. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias que tienen el objetivo de dirigir el tratamiento a las vías de señalización de las células madre que tienen una función en la supervivencia celular. Los investigadores están tratando de lograr un mejor conocimiento de los mecanismos que apoyan la supervivencia de las células madre leucémicas en la leucemia mieloide crónica. El foco de algunas investigaciones consiste en los inhibidores de una proteína llamada “smoothed” en inglés (SMO, por su abreviatura). Se prevé que estos fármacos inhibidores se dirijan a la proteína SMO que se encuentra en las células madre leucémicas, sin afectar a las células madre sanguíneas normales. Se están estudiando varias vías adicionales, y también hay esfuerzos en curso para evaluar su importancia en pacientes con leucemia mieloide crónica.

Estudios de la suspensión del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. El tratamiento de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa ha llegado a un punto en el cual muchos pacientes logran tener niveles muy bajos o indetectables del gen *BCR-ABL* en la sangre. Los investigadores están estudiando la posibilidad de que algunos pacientes con respuestas moleculares profundas y prolongadas puedan suspender de manera segura el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa y permanecer en remisión sin tratamiento.

En un ensayo clínico, aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica que lograron una remisión molecular completa durante por lo menos 2 años pudieron suspender su terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa sin presentar una recaída. Además, aquellos que presentaron una recaída pudieron lograr la remisión nuevamente al reanudar su terapia con el inhibidor de la tirosina quinasa. Todavía se necesitan más investigaciones para establecer el criterio para la suspensión segura de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. En la actualidad, los pacientes solo deberían suspender el tratamiento si esto forma parte de un ensayo clínico en el que participan.

Terapia con vacunas. Se están estudiando varias formas de terapia con vacunas para determinar si pueden reducir o eliminar las células leucémicas residuales en los pacientes con leucemia mieloide crónica. Los inhibidores de la tirosina quinasa destruyen la mayoría de las células leucémicas que se encuentran en el cuerpo. No obstante, en la mayoría de los pacientes quedan algunas células cancerosas. Estas células restantes pueden causar una recaída, especialmente si se suspende la terapia con el inhibidor de la tirosina quinasa.

Los investigadores están buscando mecanismos para facilitar que el sistema inmunitario reconozca la diferencia entre las células normales y las células de leucemia mieloide crónica, para que pueda atacar a las células de cáncer que quedan después de la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa. Para obtener información sobre el desarrollo de vacunas contra el cáncer de la sangre, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre la inmunoterapia*.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Una forma modificada de alotrasplante llamada alotrasplante de células madre de “intensidad reducida” o “no mieloablativo” puede ser una opción para los pacientes con leucemia mieloide crónica que no responden a otros tratamientos. Los pacientes que se someten al tratamiento preparatorio para un trasplante de intensidad reducida reciben dosis menores de medicamentos quimioterapéuticos y/o de radioterapia como preparación para el trasplante, en comparación con las dosis administradas a pacientes que reciben un alotrasplante estándar. Se usan medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo de las células madre del donante. El injerto de las células inmunitarias del donante puede permitir que estas células ataquen a las células de leucemia mieloide crónica del paciente (un resultado llamado “efecto injerto contra tumor”). La teoría que se pone a prueba con un trasplante de intensidad reducida es si, al someter al paciente a tratamientos menos tóxicos antes del trasplante, el cuerpo puede tolerar mejor el trasplante. Sin embargo, aún se realizaría el injerto total de las células del donante, y sucedería el deseado efecto injerto contra leucemia.

Se están estudiando otros medicamentos en ensayos clínicos para aumentar el efecto injerto contra leucemia del trasplante de células madre y para reducir los riesgos de la enfermedad injerto contra huésped.

A su vez, hay investigaciones en curso para evaluar el uso de sangre de cordón umbilical como fuente de células madre para los trasplantes en niños y adultos. Para los pacientes que no tienen un donante emparentado con células madre compatibles, la sangre de cordón umbilical ofrece otra fuente potencial de células madre compatibles provenientes de un donante no emparentado. Los resultados de los trasplantes de células madre de sangre de cordón umbilical han sido alentadores, y en los pacientes más jóvenes sometidos a este tipo de trasplante, parece que existe un riesgo menor de presentar un caso agudo de la enfermedad injerto contra huésped. Para obtener más información sobre todos los tipos de trasplantes de células madre, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Atención de seguimiento

La atención de seguimiento para la leucemia mieloide crónica varía entre pacientes. Los pacientes con leucemia mieloide crónica:

- Deberán acudir a su médico con regularidad. El médico evaluará su estado de salud, sus conteos de células sanguíneas y su respuesta molecular al tratamiento (por medio de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y, posiblemente, mediante pruebas de médula ósea).
- Deberían seguir los consejos del médico en cuanto a recibir ciertas vacunas, como la vacuna contra la gripe y la vacuna contra la neumonía neumocócica. Hay dos tipos de vacunas antineumocócicas para los adultos: una vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) y una vacuna antineumocócica conjugada (PCV13). No deberían recibir vacunas que contengan organismos vivos o con altas cargas virales, tales como la vacuna contra el herpes zóster o culebrilla. Su médico puede proveerle más información.
- Siempre deben mantener buenos registros y notas sobre los tratamientos. Esta información debería incluir:
 - Los nombres y la información de contacto de sus médicos
 - Sus antecedentes médicos
 - Su diagnóstico de leucemia mieloide crónica
 - Copias de todos los informes de patología
 - Registros relacionados con todos los tratamientos que reciben
 - Los nombres de los medicamentos que han tomado
 - Información sobre los trasplantes
 - Cualquier otra información importante

Términos médicos

Alotrasplante de células madre. Tratamiento que utiliza las células madre de un donante sano para restablecer la producción de células normales en pacientes que tienen células dañadas o enfermas en la médula ósea. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Alotrasplante no mieloablativo de células madre. Vea Trasplante de células madre de intensidad reducida.

Análisis citogenético. Proceso en el cual se analiza la cantidad y el tamaño de los cromosomas en las células. Detecta alteraciones cromosómicas y, en algunos casos, permite identificar los genes que han sido afectados. Estos hallazgos ayudan a los profesionales médicos a diagnosticar tipos específicos de cáncer de la sangre, determinar los enfoques de tratamiento y hacer un seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento. La persona que prepara y examina los cromosomas e interpreta los resultados se llama “citogenetista”.

Anemia. Afección de salud en la cual la cantidad de glóbulos rojos es menor de lo normal. Esto reduce la capacidad de la sangre de transportar oxígeno. La anemia grave puede producir palidez, debilidad, fatiga y falta de aliento. Vea Hematocrito.

Aspiración de médula ósea. Prueba que se usa para examinar las células de la médula ósea y detectar células anormales. Por lo general, se usa una aguja especial para extraer una muestra líquida de médula ósea del hueso de la cadera del paciente. Normalmente, esta prueba se hace al mismo tiempo que la biopsia de médula ósea.

Basófilo. Tipo de glóbulo blanco que contiene gránulos (partículas pequeñas) con enzimas que se liberan durante las reacciones alérgicas.

Bazo. Órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen, justo debajo del lado izquierdo del diafragma, que funciona como un filtro de la sangre.

Biopsia de médula ósea. Prueba que se usa para examinar las células de la médula ósea y detectar anomalías celulares. Esta prueba se diferencia de la aspiración de médula ósea en que se extrae una pequeña cantidad de hueso lleno de médula ósea, por lo general del hueso de la cadera (hueso pélvico). Después de administrar un medicamento para anestesiarse la piel, se usa una aguja hueca especial para biopsias para extraer un fragmento de hueso que contiene médula ósea. La aspiración de médula ósea y la biopsia de médula ósea se pueden hacer en el consultorio médico o en un hospital. Las dos pruebas casi siempre se hacen juntas.

Célula blástica. Célula sanguínea joven (o inmadura).

Célula madre. Célula primitiva de la médula ósea que madura hasta convertirse en glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Las células madre se encuentran principalmente en la médula ósea, pero algunas salen y circulan en el torrente sanguíneo. Las células madre se pueden extraer, conservar y usar en la terapia de células madre. Vea Hematopoyesis.

Cromosoma. Estructura filamentososa dentro de las células que contiene los genes en un orden lineal. Las células humanas contienen 23 pares de cromosomas.

Cromosoma Philadelphia (cromosoma Ph). Anomalía del cromosoma 22 que se encuentra en las células de la médula ósea y la sangre de la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica y algunos pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Se forma cuando fragmentos de los cromosomas 9 y 22 se desprenden e intercambian sus posiciones. El resultado es un cromosoma 22 más corto de lo normal. El intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22 da lugar a la creación de un gen nuevo (un oncogén) llamado “*BCR-ABL*” en el cromosoma 22.

Efecto injerto contra tumor (efecto injerto contra leucemia). Ocurre cuando las células madre sanguíneas que han sido trasplantadas (el injerto) reconocen como extrañas a las células de leucemia que se encuentran en el cuerpo del paciente y las atacan.

Enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés). Enfermedad que se produce cuando las células madre del donante (el injerto) reconocen como extrañas a las células del receptor del trasplante (el huésped) y las células trasplantadas atacan a las células sanas normales del receptor.

Enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés). Pequeña cantidad de células de cáncer que pueden quedar después del tratamiento y que no se pueden detectar en la sangre ni en la médula ósea mediante pruebas estándares, tales como exámenes de muestras de células al microscopio. Sin embargo, estas células se pueden detectar con pruebas moleculares más sensibles, tales como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

Eosinófilo. Tipo de glóbulo blanco que promueve la inflamación durante las reacciones alérgicas y ayuda a combatir algunas infecciones parasitarias.

Ganglio linfático. Estructura del tamaño de un frijol que forma parte del sistema inmunitario del cuerpo. En todo el cuerpo existen cientos de ganglios linfáticos que contienen linfocitos, los glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones y enfermedades.

Gen *ABL*. Gen del cromosoma 9 que se desprende y se desplaza al cromosoma 22. El gen *ABL* se une al gen *BCR* del cromosoma 22 para formar el gen de fusión *BCR-ABL*. Este gen se encuentra en la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica y en algunos pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Las letras “*ABL*” que representan al gen provienen del nombre del científico Herbert Abelson, quien lo descubrió durante sus estudios de los virus causantes de cáncer en ratones.

Glóbulo blanco. Célula sanguínea que forma parte del sistema inmunitario del cuerpo. Los cinco tipos de células de la sangre que combaten las infecciones son: los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, los monocitos y los linfocitos. Los glóbulos blancos también se llaman “leucocitos”.

Glóbulo rojo. Tipo de célula sanguínea (eritrocito) que contiene hemoglobina, la cual transporta oxígeno a los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen

aproximadamente el 40 al 45 por ciento del volumen de la sangre en las personas sanas.

Granulocito. Tipo de glóbulo blanco con muchas partículas (gránulos) en el cuerpo celular. Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos son tipos de granulocitos.

Hasford. Sistema de puntuación que se usa para estimar la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. El sistema clasifica a los pacientes en la categoría de “bajo riesgo”, “riesgo intermedio” o “alto riesgo”. Los puntajes se basan en marcadores diagnósticos, entre ellos, el tamaño del bazo, el conteo de plaquetas sanguíneas, la edad del paciente, el porcentaje de células blásticas circulantes en la sangre periférica y la cantidad de eosinófilos y basófilos circulantes en la sangre periférica.

Hematológico. Proveniente de la sangre o relacionado con ella.

Hematólogo. Médico que se especializa en las enfermedades de la sangre.

Hematopatólogo. Médico con capacitación especial en la identificación de enfermedades de las células sanguíneas mediante exámenes de la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos, así como otros tejidos, al microscopio.

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

Técnica que sirve para examinar los cromosomas anormales en las células y tejidos. Se añaden fragmentos de ADN que contienen moléculas fluorescentes a muestras de células o tejidos en un portaobjetos. Cuando los fragmentos de ADN se unen a genes o cromosomas específicos, se iluminan al examinarlos al microscopio.

Inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés). Tipo de medicamento que bloquea la acción de enzimas llamadas “tirosina quinasa”, producidas por el gen *BCR-ABL*, para que dichas enzimas no pueden enviar señales proliferativas a las células de leucemia. Este enfoque específico para la terapia contra el cáncer se denomina “terapia molecular dirigida”, ya que el medicamento tiene como objetivo bloquear el efecto de una proteína específica que es la causa fundamental de la transformación leucémica.

Inmunoterapia. Tratamiento que utiliza el sistema inmunitario del cuerpo para tratar el cáncer y otras enfermedades.

Intolerancia al medicamento. Incapacidad para tolerar los efectos secundarios del medicamento.

Médula ósea. Tejido esponjoso en la cavidad central hueca de los huesos donde tiene lugar la formación de las células sanguíneas. Al llegar a la pubertad, la médula ósea de la columna vertebral, las costillas, el esternón, las caderas, los hombros y el cráneo es la más activa en la formación de células sanguíneas. Cuando las células de la médula ósea han madurado hasta convertirse en células sanguíneas, entran en la sangre que pasa a través de la médula ósea y el torrente sanguíneo las transporta por todo el cuerpo.

Mutación. Cambio en el ADN de una célula. La mutación puede ser causada por un error en la división celular, o por contacto con sustancias del medio ambiente que dañan el ADN.

Oncogén. Gen cambiado (mutado) que contribuye al desarrollo del cáncer. Varios subtipos de leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y linfoma, y casi todos los casos de leucemia mieloide crónica, se asocian con un oncogén. Vea Mutación.

Oncólogo. Médico con capacitación especial en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Patólogo. Médico que detecta e identifica las enfermedades examinando los tejidos y líquidos del cuerpo al microscopio.

Plaqueta. Célula sanguínea pequeña e incolora que ayuda a controlar el sangrado. Las plaquetas se desplazan hacia el lugar de una herida y allí se acumulan. La superficie pegajosa de las plaquetas ayuda a formar coágulos en el lugar de la herida y detener el sangrado. Las plaquetas constituyen cerca de una décima parte del volumen de los glóbulos rojos. También se llaman “trombocitos”.

Pronóstico. El resultado probable o previsto de la evolución de una enfermedad. Las probabilidades de recuperación o recidiva de una enfermedad.

Quimioterapia. Tratamiento que detiene la proliferación de las células de cáncer, ya sea matando las células o impidiendo la división celular.

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés). Técnica para ampliar cantidades mínimas de ADN para que se pueda analizar el tipo específico de ADN. Esta técnica se ha vuelto útil para detectar una concentración muy baja de células sanguíneas cancerosas residuales, demasiado baja para verse al microscopio. Puede detectar la presencia de una sola célula sanguínea cancerosa entre quinientas mil a un millón de células sanguíneas sanas.

Recaída. Reparación de la enfermedad después de un período de mejoría.

Remisión. Cuando los signos de una enfermedad desaparecen. La remisión normalmente ocurre después del tratamiento. Los términos “completa” y “parcial” a veces se usan para modificar el término “remisión”. Remisión completa significa que han desaparecido todos los indicios de la enfermedad. Remisión parcial significa que la enfermedad ha mejorado notablemente por el tratamiento, pero aún hay indicios residuales de la misma.

Resistencia al medicamento. Ocurre cuando el medicamento no actúa eficazmente para combatir la enfermedad.

Resistencia al tratamiento. Cuando las células cancerosas siguen creciendo incluso después de la administración de medicamentos y/o tratamientos fuertes. Las células de cáncer pueden ser resistentes al medicamento al inicio del tratamiento o se pueden volver resistentes después de haber sido expuestas al medicamento por cierto tiempo.

Respuesta al tratamiento. Mejoría producida por el tratamiento.

Sangre de cordón umbilical. La sangre de cordón umbilical es la fuente de células madre que se extraen de la placenta y del cordón umbilical después del nacimiento de un bebé. Estas células madre pueden repoblar la médula ósea y producir células sanguíneas en los pacientes que se someten a trasplantes de células madre.

Sangre periférica. Sangre que circula por el cuerpo a través de las arterias, capilares y venas.

Sistema de puntuación del Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados (EUTOS, por sus siglas en inglés). Sistema de puntuación que se usa para estimar la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Los pacientes se clasifican en la categoría de “alto riesgo” o de “bajo riesgo” según el porcentaje de basófilos en la sangre periférica y el tamaño del bazo.

Sokal. Sistema de puntuación que se usa para estimar la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Los pacientes se clasifican en la categoría de “bajo riesgo”, “riesgo intermedio” o “alto riesgo” según el tamaño del bazo, el conteo de plaquetas, la edad y el porcentaje de células blásticas en la sangre periférica.

Tirosina quinasa. Tipo de enzima que tiene una función clave en el funcionamiento de las células, incluyendo el crecimiento y la división celular. Normalmente está presente en las células, y el gen *ABL* del cromosoma 9 dirige su producción. En la leucemia mieloide crónica, la alteración del ADN produce un gen de fusión mutante, el gen *BCR-ABL*, que produce una tirosina quinasa anormal o mutante. Esta enzima anormal envía señales a las células madre sanguíneas para que produzcan muchos granulocitos (glóbulos blancos). Estos granulocitos tienen el gen *BCR-ABL* y se los llama “células de leucemia”.

Translocación. Anomalía genética en la cual un fragmento de un cromosoma se desprende y se adhiere a otro cromosoma. A veces, se intercambia el material genético entre dos cromosomas diferentes. Cuando tiene lugar una translocación, se altera el gen en el que se produce la ruptura. Vea Mutación.

Trasplante de células madre. Vea Alotrasplante de células madre.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Tipo de alotrasplante. En el trasplante de células madre de intensidad reducida (llamado también trasplante “no mieloablativo” de células madre), los pacientes reciben dosis menores de medicamentos quimioterapéuticos y/o de radioterapia como preparación para un trasplante de intensidad reducida. La quimioterapia y la radioterapia no matan a todas las células de leucemia. En vez de eso, las nuevas células inmunitarias que recibe el paciente durante el trasplante pueden atacar a las células de leucemia. Es posible que este protocolo sea más seguro que un alotrasplante de células madre, especialmente para pacientes mayores. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Más información

Las publicaciones gratuitas de LLS incluyen:

Efectos secundarios de la farmacoterapia

Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes

La guía sobre la leucemia mieloide crónica: Información para pacientes y cuidadores

Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre

Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento

Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea

Se puede acceder a las publicaciones de LLS en www.LLS.org/publications (en inglés) o en www.LLS.org/materiales (en español). Visite www.LLS.org/suggestedreading (en inglés) para ver una lista de publicaciones útiles de otras organizaciones sobre una amplia variedad de temas relacionados con el cáncer.

Los siguientes sitios web ofrecen información sobre las pautas de diagnóstico y tratamiento.

Red Europea de la Leucemia (European Leukemia Net)

www.leukemia-net.org

Elija la opción **Leukemias** en la barra superior de navegación y luego seleccione la opción **CML**. La información está en inglés.

Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network o NCCN)

www.nccn.org/patients

Elija la opción **NCCN Guidelines for Patients** en la barra superior de navegación. El sitio web está en inglés; algunas de las pautas se ofrecen en otros idiomas, incluyendo español, en www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx.

Los siguientes sitios web ofrecen información sobre los distintos sistemas de puntuación que se usan para la leucemia mieloide crónica.

Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados (European Treatment and Outcomes o EUTOS)

www.leukemia-net.org

Elija la opción **Leukemias** en la barra superior de navegación, seleccione la opción **CML** en la barra izquierda de navegación y luego elija **EUTOS Score** en la barra izquierda de navegación. La información está en inglés.

Sokal y Hasford (también llamados “puntajes Euro”)

www.leukemia-net.org

Elija la opción **Leukemias** en la barra superior de navegación, seleccione la opción **CML** en la barra izquierda de navegación y luego elija **Euro- and Sokal-Score** en la barra izquierda de navegación. La información está en inglés.

Referencias bibliográficas

- Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6(1):e2014028.
- Alemán JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibitors on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocrine-Related Cancer*. 2014;21(3):R247-259.
- Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119(8):1821-1830.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- Burchert A, Saussele S, Eigendorff E, et al. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(6):1331-1335.
- Carella A, Branford S, Deininger M, et al. What challenges remain in chronic myeloid leukemia research? *Hematologica*. 2013;98(8):1168-1172.
- Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012;120(7):1390-1397.
- Cortes J. Managing chronic myeloid leukemia. Teleconferencia de The Leukemia & Lymphoma Society, de los programas educativos previos sobre la leucemia. 22 de setiembre de 2015. <https://www.lls.org/patient-education-webcasts/managing-chronic-myeloid-leukemia>. Consultada el 16 de enero de 2017.
- Hijiya N, Millot F, Suttrop M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):107-119.
- Hijiya N, Schultz KR, Meltzer M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4):392-399.
- Hirji I, Gupta S, Goren A, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11:167.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, basada en la presentación de datos SEER de noviembre de 2015, publicada en el sitio web de SEER en abril de 2016. Consultada el 24 de enero de 2017.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2016;91(2):252-265.
- Jaeger BA, Tauer JT, Ulmer A, et al. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment. *Medical Science Monitor*. 2012;18(12):CR721-CR728.
- Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood*. 2015;126(21):2370-2375.
- Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. En: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds.. *Williams Hematology*. 8.ª edición. AccessMedicine:2010.
- Nazha A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Omacetaxine mepesuccinate (synribo)—newly launched in chronic myeloid leukemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14(14):1977-1986.
- National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.1.2016. Chronic myelogenous leukemia. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Consultada el 16 de enero de 2017.
- PDQ® Adult Treatment Editorial Board. *PDQ Chronic Myelogenous Leukemia Treatment*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. Actualizada el 09/03/2016. Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq>. Actualizada el 9 de marzo de 2016. Consultada el 16 de enero de 2017.
- Radich J. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3376-3381.
- Radich J. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Seminars in Hematology*. 2010;47(4):354-361.
- Santos FP, Ravandi F. Advances in treatment of chronic myelogenous leukemia—new treatment options with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(suppl 2):16-26.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

fighting blood cancers

algún día
es hoy

PIDA AYUDA A NUESTROS **ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN**

Los **Especialistas en Información de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés)** ofrecen a los **pacientes, sus familias y los profesionales médicos** la **información más reciente sobre la leucemia, el linfoma y el mieloma.** Nuestro equipo está compuesto por enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Están disponibles por teléfono de lunes a viernes, de 9 a.m. a 9 p.m. (hora del Este).

Asistencia para copagos

El Programa de Asistencia para Copagos de LLS ayuda a los pacientes con cáncer de la sangre a cubrir los costos de las primas de los seguros médicos privados y públicos, entre ellos Medicare y Medicaid, y las obligaciones de los copagos. El apoyo para este programa se basa en la disponibilidad de fondos por tipo de enfermedad. **Para obtener más información, llame al 877.557.2672 o visite www.LLS.org/copagos.**



Para recibir un directorio completo de nuestros programas de servicios al paciente, comuníquese con nosotros al

800.955.4572 o en **www.LLS.org/espanol**

(Se habla español y se ofrecen servicios de interpretación a pedido).



Para obtener más información, comuníquese con nuestros Especialistas en Información al 800.955.4572 (se habla español y se ofrecen servicios de interpretación a pedido) www.LLS.org/espanol

o con la:

Oficina nacional

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Nuestra misión:

Curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

LLS es una organización sin fines de lucro que depende de la generosidad de las contribuciones de personas y de fundaciones y corporaciones para continuar con su misión.