

Leucemia mieloide crónica



Revisada en **2019**

Esta publicación fue apoyada por:



Narraciones sobre la vida con cáncer de la sangre de pacientes en nuestra Comunidad de LLS

Sé fuerte y sigue avanzando. Encuentra lo positivo en cada día. Sé tu mejor defensor. Esta experiencia ha cambiado mi vida para lo mejor. **Acepta, aprende y céntrate en el presente. Aprendo a vivir una vida distinta. Repentino y transformador: mantente positivo. Espera, preocupación, ansiedad, ¡feliz de estar vivo! Acoge una nueva normalidad cada día. 5 años, 41 infusiones intravenosas, fatiga constante. Paciencia, actitud positiva, esperanza y fe. Una prueba tras otra, ¡sobreviviré! Tratamiento, fatiga, tratamiento, fatiga y supervivencia. Ama la vida, vive mejor cada día. No miro atrás, solo adelante. Por ahora, todo bien, vive la vida. Meditación, atención plena, bienestar, fe, nutrición y optimismo. Encuentro la alegría mientras vivo en la incertidumbre. Observar, esperar, recibir tratamiento, reorganizarse, descansar, recuperar la energía. ¡Afortunado de sentirme tan bien! Experiencia reveladora, aprendizaje necesario y curación. Me siento bien, pero los planes de viaje inciertos me molestan. Fe renovada, meditación, dieta, atención plena, gratitud.** La espera vigilante puede resultar en una preocupación vigilante. Da miedo, caro, agradecido, bendiciones, esperanza, fe. **¡Gracias a Dios por los trasplantes de células madre! No sé qué esperar. Extraordinariamente agradecido, amo mi vida. Diagnosticado, asustado, evaluado, en tratamiento, a la espera, esperanzado. Soy más generoso, menos impaciente. Acoge tu tratamiento día tras día. Vive el día de hoy, acepta el mañana, olvida el pasado. Fortaleza que nunca supe que tenía. Desafío para nuestros corazones y mentes. La vida es lo que nosotros creamos. Vive la vida de una manera hermosa.**



Descubra lo que otros miles ya han descubierto en www.LLS.org/Community

Únase a nuestra red social por Internet para las personas que viven con cáncer de la sangre y quienes las apoyan. (El sitio web está en inglés). Los miembros encontrarán:

- Comunicación entre pacientes y cuidadores que comparten sus experiencias e información, con el apoyo de personal experto
- Actualizaciones precisas y de vanguardia sobre las enfermedades
- Oportunidades para participar en encuestas que contribuirán a mejorar la atención médica

Índice

- 2** Glosario de siglas
- 4** Introducción
- 4** Leucemia
- 5** ¿Qué es la leucemia mieloide crónica?
- 9** Signos y síntomas
- 10** Diagnóstico
- 13** Fases de la leucemia mieloide crónica y factores pronósticos
- 16** Tratamientos para la leucemia mieloide crónica
- 30** Tratamiento de la leucemia mieloide crónica según la fase de la enfermedad
- 33** Evaluación de la respuesta al tratamiento
- 35** Análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1*
- 39** Remisión sin tratamiento
- 41** Niños y adultos jóvenes con leucemia mieloide crónica
- 43** Fertilidad, embarazo e inhibidores de la tirosina quinasa
- 45** Investigaciones y ensayos clínicos
- 48** Atención de seguimiento
- 49** Causas y factores de riesgo
- 50** Información y recursos
- 54** Términos médicos
- 61** Más información
- 61** Referencias bibliográficas

Agradecimiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

Neil P. Shah, MD, PhD

Profesor, Departamento de medicina (hematología/oncología)
Líder del Programa de neoplasias hematopoyéticas
Edward S. Ageno catedrático distinguido en hematología/oncología
University of California, San Francisco (UCSF)
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
San Francisco, CA

Michael E. Rytting, MD

Profesor, Departamento de atención de pacientes pediátricos
División de pediatría
Children's Cancer Hospital, University of Texas MD Anderson Cancer Center
Sección de leucemia/linfoma
Houston, TX

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este libro. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable. 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 y abreviaturas en inglés. A continuación hay una lista de estas siglas y abreviaturas 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 de organizaciones de atención médica y servicios y recursos de apoyo al paciente.

Sigla	Término en inglés	Término en español
ALL	acute lymphoblastic leukemia	leucemia linfoblástica aguda
AML	acute myeloid leukemia	leucemia mieloide aguda
BCR	breakpoint cluster region	región de fractura
CBC	complete blood count	hemograma; conteo sanguíneo completo
CCyR	complete cytogenetic response	respuesta citogenética completa
CHR	complete hematologic response	respuesta hematológica completa
CLL	chronic lymphocytic leukemia	leucemia linfocítica crónica
CML	chronic myeloid leukemia	leucemia mieloide crónica
CMR	complete molecular response	repuesta molecular completa
DMR	deep molecular response	respuesta molecular profunda
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
HSTC	hematopoietic stem cell transplantation	trasplante de células madre hematopoyéticas
IS	International Scale	Escala Internacional
LLS	Leukemia & Lymphoma Society	Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma
MCyR	major cytogenetic response	respuesta citogenética mayor
MDS	myelodysplastic syndrome	síndrome mielodisplásico

Sigla	Término en inglés	Término en español
MMR	major molecular response	respuesta molecular mayor
MR	molecular response	respuesta molecular
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Red Nacional Integral del Cáncer
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de la Salud Mental
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	antiinflamatorio no esteroideo
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
TFR	treatment-free remission	remisión sin tratamiento
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.

Se prevé que en el 2019 se diagnostiquen aproximadamente 8,990 casos nuevos de leucemia mieloide crónica. En 2015, el último año para el cual se dispone de estadísticas, se calculó que 50,948 personas estaban viviendo con leucemia mieloide crónica o estaban en remisión.¹ Vea la sección titulada *Causas y factores de riesgo* en la página 49.

Desde el lanzamiento de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, 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 del tratamiento. Además, ahora existe la posibilidad de suspender el tratamiento en el caso de determinados pacientes en remisión que cumplen criterios específicos.

Cuanto más sepa usted sobre la enfermedad, mejor podrá cuidarse: cuidar su mente, su cuerpo y su salud. Este librito ofrece información sobre la leucemia mieloide crónica, define términos complicados, explica las pruebas y tratamientos para la enfermedad y enumera nuevas opciones de tratamiento disponibles gracias a la investigación médica y los ensayos clínicos.

Confiamos en que la información de este librito le proporcionará buenos conocimientos prácticos sobre la leucemia mieloide crónica o que 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.

¹Fuente: *Facts 2018-2019*. The Leukemia & Lymphoma Society. Abril de 2019.

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 del centro de la mayoría de los huesos que produce los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. En la leucemia se forman células sanguíneas cancerosas que desplazan a las

células sanguíneas sanas en la médula ósea. Los cuatro tipos principales de leucemia son:

- Leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés)
- Leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés)
- Leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés)
- Leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés)

La leucemia se clasifica como “aguda” o “crónica”. Estos dos términos describen la tasa de progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento. Las formas agudas de leucemia progresan rápidamente y producen células que no están totalmente maduras. Estas células inmaduras no pueden cumplir sus funciones normales. Las formas crónicas de leucemia suelen progresar lentamente, y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras. En general, estas células más maduras pueden llevar a cabo algunas o todas de sus funciones normales. 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.

La leucemia se clasifica además en “mieloide” o “linfoide” según el tipo de glóbulo blanco que se vuelve canceroso. El nombre de cada uno de los cuatro tipos de leucemia describe si la enfermedad progresa rápidamente (aguda) o lentamente (crónica) 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 la cual la médula ósea produce un exceso de glóbulos blancos. La enfermedad suele empeorar lentamente con el tiempo a medida que las células en exceso se acumulan en la sangre y/o la médula ósea. Esta creciente acumulación de células puede, a la larga, causar anemia, fatiga, sangrados y otros problemas.

Visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *La guía sobre la leucemia mieloide crónica: Información para pacientes y cuidadores*.

El cromosoma Philadelphia y el gen de fusión *BCR-ABL1*. 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 (46 en total): cada par tiene una apariencia distinta a la de los demás y se lo identifica con un número. 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 tienen la misma apariencia 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. A veces, se producen errores durante el proceso de creación de copias o de división para originar células nuevas. Un tipo de error se denomina “translocación”. Una translocación se produce cuando un fragmento de un cromosoma se desprende y se une a otro cromosoma. 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-ABL1*. Este gen no se encuentra en las células sanguíneas normales. El gen *BCR-ABL1* 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 une al cromosoma 22 y parte del cromosoma 22 se une 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 cromosoma 22 anormal se conoce con el nombre de “cromosoma Philadelphia” (denominado así porque fue descubierto en el Instituto Wistar de Philadelphia). “Ph” es la abreviatura del cromosoma Philadelphia. La abreviatura Ph con el signo positivo (Ph+) indica la presencia del cromosoma Philadelphia anormal. La abreviatura Ph con el signo negativo (Ph-) indica que no se detecta el cromosoma Philadelphia en las células leucémicas (vea la **Figura 1** en la página 7).

Figura 1. Cromosomas de una célula de la médula ósea

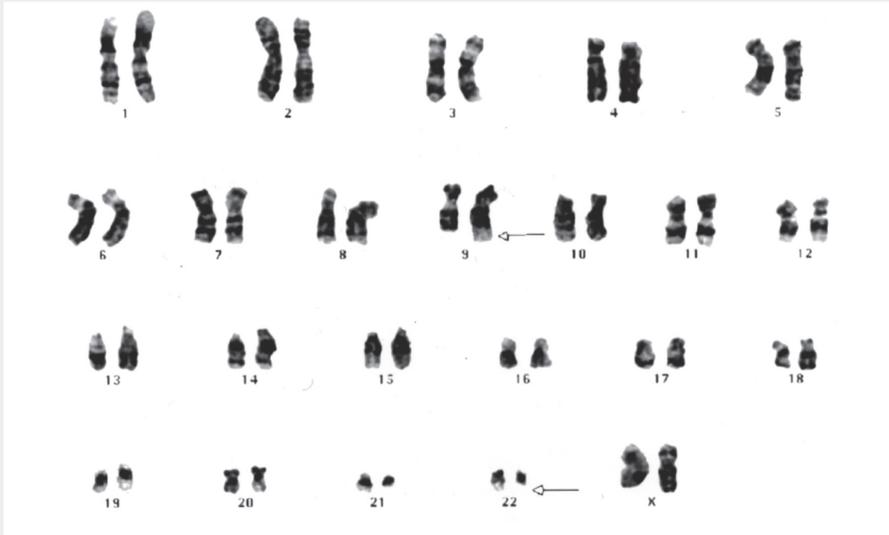


Figura 1. Aquí se muestra el conjunto de cromosomas de una célula de la médula ósea de una paciente con leucemia mieloide crónica. Cuanto más alto sea el número del cromosoma, más pequeño será el cromosoma. La flecha de la cuarta fila indica el brazo acortado del cromosoma 22 (el cromosoma Ph), característico de las células leucémicas de la médula ósea de 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.

El fragmento corto del cromosoma 9 contiene el gen *ABL1* (denominado así en honor al científico que descubrió este gen, Herbert Abelson). La ruptura del cromosoma 22 involucra a un gen denominado "*BCR*" (gen de región de fractura). Parte del gen *ABL1* se mueve al cromosoma 22 y se fusiona con la primera porción del gen *BCR*. El resultado de esta fusión es el gen causante de la leucemia, denominado *BCR-ABL1* (vea la **Figura 2** en la página 8).

Los genes dan instrucciones a las células para que produzcan proteínas. El gen *ABL1* da instrucciones a las células para que produzcan una proteína denominada "tirosina quinasa". Esta proteína envía señales que indican a las células cuándo deben crecer y dividirse. El gen *BCR-ABL1* anormal produce una proteína anormal denominada "tirosina quinasa *BCR-ABL1*". Esta proteína anormal exhibe un nivel anormalmente alto de actividad de la tirosina quinasa y envía señales a las células madre sanguíneas para que produzcan un exceso de granulocitos (glóbulos blancos). Estos granulocitos tienen el gen *BCR-ABL1* y por eso se denominan "células leucémicas" o "células de la leucemia mieloide crónica". Estos granulocitos no son totalmente normales y no llegan a ser glóbulos blancos sanos. Además, producen células nuevas muy rápidamente. Con el tiempo, se producen otras mutaciones en algunas células de la leucemia

mieloide crónica, lo que ocasiona que las células no maduren para convertirse en glóbulos blancos normales. Las células inmaduras se acumulan en la médula ósea y desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos. En consecuencia, pueden presentarse anemia, infección o sangrado excesivo. Esto se conoce como fase de “crisis blástica”. Vea la sección titulada *Fases de la leucemia mieloide crónica y factores pronósticos* en la página 13.

Figura 2. Evento causante de la leucemia mieloide crónica: cómo se forma el gen *BCR-ABL1* causante del cáncer (oncogén)

Translocación de los cromosomas 9 y 22

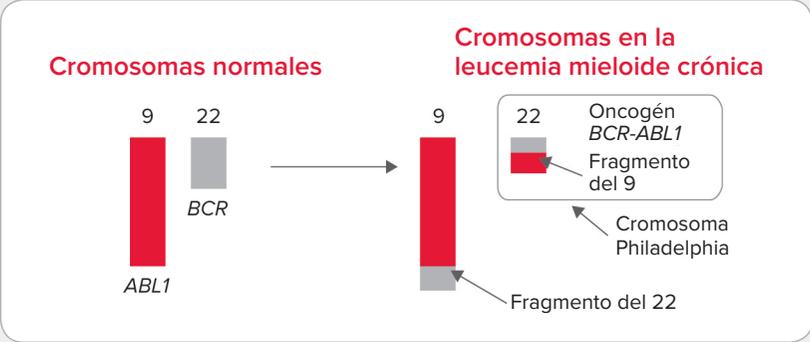


Figura 2.

- Una porción del gen *ABL1* 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 denominado *BCR-ABL1*.
- El gen de fusión *BCR-ABL1* dirige la producción de una proteína anormal (mutante), una enzima denominada tirosina quinasa *BCR-ABL1* (vea la **Figura 3** en la página 12).
- La proteína enzimática anormal es el factor principal en la transformación de la célula madre de la médula ósea a una célula leucémica.

Más del 95 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica tienen el tipo con presencia del cromosoma Philadelphia, lo que se denomina leucemia mieloide crónica Ph+. Sin embargo, un pequeño número de pacientes con leucemia mieloide crónica tienen el gen *BCR-ABL1*, pero no se detecta el cromosoma Philadelphia. Esto se denomina leucemia mieloide crónica sin presencia del cromosoma Philadelphia (Ph-). Los pacientes con leucemia mieloide crónica Ph- que presentan la reordenación génica *BCR-ABL1* tienen el mismo pronóstico (desenlace clínico probable) que los pacientes Ph+.

Algunos pacientes tienen un tipo de leucemia en el que se produce un exceso de granulocitos en la médula ósea. Sin embargo, no se detecta el cromosoma Philadelphia en estos pacientes (son Ph-), y no tienen el gen *BCR-ABL1*. Es posible que el diagnóstico en su caso sea “leucemia mieloide crónica atípica”. Esto significa que podría haber 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.

Signos y síntomas

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

- 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 de los signos y síntomas se presentan porque las células de la leucemia mieloide crónica desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos 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 moretones o sangrados excesivos. La acumulación de células leucémicas 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 suele detectarse 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. Un 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 sirve para medir la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en una muestra de sangre. Además, mide la cantidad de hemoglobina (una proteína, presente en los glóbulos rojos, que transporta oxígeno) en los glóbulos rojos y el porcentaje de glóbulos rojos en la muestra. El hemograma debería incluir el análisis de sangre denominado fórmula leucocitaria, que 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, a menudo un nivel muy alto
- Una cantidad insuficiente de glóbulos rojos
- La posibilidad de que la cantidad de plaquetas sea elevada o insuficiente, según la gravedad de la enfermedad

Frotis de sangre periférica. En esta prueba, las muestras de células sanguíneas se tiñen y se examinan al microscopio óptico. En estas muestras 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 de los que son completamente maduros

Normalmente, la sangre de las personas sanas no contiene células blásticas.

Aspiración y biopsia de médula ósea. Estas pruebas sirven para examinar las células de la médula ósea a fin de detectar anomalías y, por lo general, se hacen al mismo tiempo. En ambos casos, luego de administrarle un medicamento para anestesiar la piel, se introduce una aguja en el hueso de la cadera del paciente. En una aspiración de médula ósea, la aguja se introduce en la médula ósea para extraer una muestra líquida de células. En una biopsia de médula ósea, la aguja extrae una pequeña muestra 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, tales 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 la enfermedad detectados mediante las pruebas de sangre y de médula ósea, confirman el diagnóstico de leucemia mieloide crónica. El cromosoma Ph puede detectarse, mediante análisis citogenético, en las células de la médula ósea de aproximadamente el 95 por ciento de las personas con leucemia mieloide crónica. En un pequeño porcentaje de personas con signos clínicos de leucemia mieloide crónica, el cromosoma Ph no puede detectarse mediante análisis citogenético. No obstante, con la realización de otros tipos de pruebas que se enumeran a continuación, estas personas casi siempre presentan resultados positivos que indican la presencia del gen de fusión *BCR-ABL1* en el cromosoma 22.

Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés). Esta prueba de laboratorio sirve para examinar los genes y cromosomas presentes en las células. Es un método un poco más sensible para detectar la leucemia mieloide crónica que las pruebas citogenéticas convencionales que identifican el cromosoma Ph. Tiene la capacidad de identificar la presencia del gen *BCR-ABL1* (vea la **Figura 3** en la página 12). Los genes están formados por segmentos de ADN. En la hibridación *in situ* con fluorescencia se emplean sondas que se unen al ADN para localizar los genes *BCR* y *ABL1* en los cromosomas. Ambos genes, *BCR* y *ABL1*, están marcados con dos 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 *ABL1* 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 la leucemia mieloide crónica. Se muestra la presencia del gen de fusión *BCR-ABL1* por la superposición de los colores de las dos sondas.

Figura 3. Identificación del gen *BCR-ABL1* con la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia

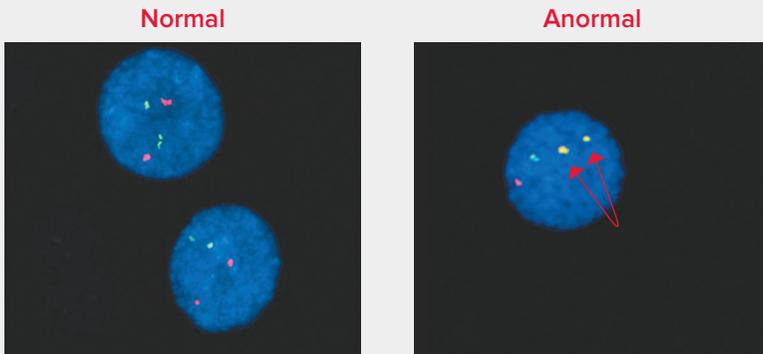


Figura 3. La hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) es un método que emplea moléculas fluorescentes para marcar el gen *BCR-ABL1* en la leucemia mieloide crónica. En las células normales, dos señales rojas y dos señales verdes indican la ubicación de los genes *ABL1* y *BCR* normales, respectivamente. En las células anormales, la fusión de *BCR* y *ABL1* se visualiza a través de la fusión de las señales rojas y verdes. Suele detectarse como una fluorescencia amarilla (indicada arriba con 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 de gen *BCR-ABL1* presente en muestras de sangre o médula ósea. Puede detectar cantidades muy pequeñas del gen *BCR-ABL1* (aun cuando el cromosoma Ph no puede detectarse en las células de la sangre ni de la médula ósea mediante análisis citogenético), hasta una célula leucémica entre 100,000 a 1,000,000 de células normales.

También pueden utilizarse los conteos de células sanguíneas, exámenes de médula ósea, la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia y la prueba qPCR para hacer un seguimiento de la respuesta a la terapia una vez que se ha iniciado el tratamiento. Inicialmente, se recomienda la realización de la prueba qPCR cada 3 meses. Aún en el caso de los pacientes con remisiones relativamente profundas que duran al menos 2 años, se debería seguir realizando la prueba qPCR cada 3 a 6 meses.

Visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

Fases de la leucemia mieloide crónica y factores pronósticos

En el caso de 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 tiene en cuenta la etapa de la enfermedad del paciente cuando determina el pronóstico (desenlace clínico probable) y planifica el tratamiento. Sin embargo, la leucemia mieloide crónica no se estadifica de la misma manera que la mayoría de los tipos de cáncer. En cambio, la leucemia mieloide crónica se clasifica en tres grupos, denominados “fases”. 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 denominada “fase de crisis blástica”)

Los médicos usan pruebas diagnósticas para determinar la fase de la leucemia mieloide crónica. Esta determinación se basa principalmente en la cantidad de glóbulos blancos inmaduros (blastos) en la sangre y médula ósea del paciente. Existen tres sistemas de clasificación diferentes para la estadificación de la leucemia mieloide crónica. Cada uno de ellos utiliza porcentajes ligeramente diferentes de células blásticas para definir las fases. Esas diferencias corresponden a las definiciones de la fase 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
 - En concreto, los síntomas desaparecen, las cantidades de glóbulos blancos se normalizan, la concentración de hemoglobina mejora y disminuye el tamaño del bazo.

Si la leucemia mieloide crónica no se trata en la fase crónica, progresará con el tiempo a la fase acelerada y/o blástica.

Fase acelerada. En la fase acelerada, la cantidad de células blásticas mieloides 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 de células blásticas que constituye más del 20 por ciento de las células en la sangre y la médula ósea
- Deficiencia de plaquetas sin relación con el tratamiento
- Agrandamiento del bazo
- Empeoramiento de la anemia (a causa de la deficiencia de glóbulos rojos)
- Otras anomalías cromosómicas en las células de la leucemia mieloide crónica

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

Fase blástica (también denominada “fase de crisis blástica”). La fase blástica tiene un cuadro y comportamiento clínico parecidos al 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 leucémicas 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 (su desenlace clínico probable). Estos se conocen como factores pronósticos. Los siguientes son factores pronósticos en pacientes con leucemia mieloide crónica al momento del diagnóstico y también indican si el desenlace clínico probable es menos favorable:

- 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 y 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 al momento del diagnóstico 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 desenlace clínico de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Actualmente, existen tres sistemas de puntuación pronóstica que se emplean para determinar el perfil de riesgo de los pacientes al momento del diagnóstico.

- 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 y basófilos que circulan en la sangre periférica (la sangre que circula por todo 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 que circulan 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 que circulan en la sangre periférica y el tamaño del bazo.

Se incluyen enlaces a sitios web sobre estos sistemas de puntuación en la sección titulada *Más información* en la página 61.

Los médicos utilizan los puntajes de riesgo para tomar decisiones sobre el tratamiento. En los sistemas Sokal y Hasford los pacientes se clasifican en tres grupos (riesgo bajo, intermedio y alto), mientras que en el sistema EUTOS se clasifican solamente en dos grupos (riesgo bajo y alto). Por lo general, los pacientes con leucemia mieloide crónica en la categoría de bajo riesgo tienen mayor probabilidad de presentar una mejor respuesta al tratamiento.

Tratamientos para la leucemia mieloide crónica

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este libro. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

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 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.

Hasta hace poco, parecía que las farmacoterapias actuales no podían curar la leucemia mieloide crónica. Pero con el tiempo, más y más pacientes con leucemia mieloide crónica han estado logrando remisiones extremadamente profundas. Algunos de estos pacientes han podido suspender eficazmente el tratamiento, con un seguimiento molecular atento. Con las farmacoterapias actuales, la mayoría de las personas diagnosticadas en la fase crónica de la enfermedad pueden esperar tener una buena calidad de vida durante un lapso de vida normal.

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica ha mejorado considerablemente desde la introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés). Esto incluyó la aprobación del mesilato de imatinib (Gleevec®), el inhibidor de la tirosina quinasa de primera generación, en el 2001; la aprobación de la segunda generación de inhibidores de la tirosina quinasa, entre ellos, el dasatinib (Sprycel®) en el 2006, el nilotinib (Tasigna®) en el 2007 y el bosutinib (Bosulif®) en el 2012; y la aprobación del ponatinib (Iclusig®), el inhibidor de la tirosina quinasa de tercera generación, en el 2012. 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 puede controlarse. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los inhibidores de la tirosina quinasa, y algunos pacientes presentan resistencia a estos medicamentos.

Un medicamento genérico es aquel que fue elaborado para ser igual —en cuanto a la forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de desempeño y uso previsto— que un medicamento de marca que ya ha sido comercializado. Estas similitudes ayudan a demostrar la bioequivalencia, que significa que un medicamento genérico funciona de la misma forma y ofrece los mismos beneficios clínicos que la versión de marca del mismo medicamento. En otras palabras, usted puede usar un medicamento genérico como sustituto equivalente de su contraparte de marca. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) emplea estándares estrictos para garantizar que los medicamentos genéricos sean bioequivalentes a los medicamentos de marca en los Estados Unidos.

El enfoque de tratamiento de cada paciente y la elección del tratamiento se basan 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 acceder a una lista de los medicamentos empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, vea la **Tabla 1** en la página 27.

Tratamiento para pacientes con un conteo alto de glóbulos blancos. Algunos pacientes tienen un conteo muy alto 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 otras partes del cuerpo, 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 pueda confirmar el diagnóstico presuntivo de leucemia mieloide crónica por medio de pruebas de sangre y médula ósea. La hidroxiurea se administra en forma de cápsulas por vía oral y 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 cierta cantidad de glóbulos blancos de la sangre circulante. Este procedimiento se emplea 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, o para reducir inmediatamente la cantidad de glóbulos blancos si es peligrosamente alta. Para obtener más información sobre la fertilidad y el embarazo, vea la página 43.

Terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) constituyen un tipo de terapia dirigida que se toma por vía oral, en forma de comprimidos. Las terapias dirigidas identifican y atacan a tipos específicos de células cancerosas, causando así menos daño a las células normales que los tratamientos tradicionales. En la leucemia mieloide crónica, los inhibidores de la tirosina quinasa se dirigen a la proteína anormal BCR-ABL1, que produce la proliferación descontrolada de las células leucémicas, y bloquean su funcionamiento. Esto provoca la muerte de las células de la leucemia mieloide crónica.

La primera terapia que se administra para tratar una enfermedad se denomina tratamiento “inicial”. Cuatro inhibidores de la tirosina quinasa están aprobados como terapia inicial (tratamiento de primera línea) para la leucemia mieloide crónica en fase crónica:

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

Puede que el primer tratamiento no dé resultado, ya sea por intolerancia farmacológica (efectos secundarios intolerables de un medicamento específico) o resistencia farmacológica (lo que significa que la enfermedad no responde al medicamento). Si el tratamiento inicial no da resultado, 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 una tercera opción de tratamiento (tratamiento de tercera línea). En el caso de intolerancia y/o resistencia a los tratamientos de segunda línea, otra opción de tratamiento es el ponatinib (Iclusig®).

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía o enfermedad vascular periférica deben recibir un seguimiento atento y frecuente durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. Si bien es infrecuente, algunos pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa han presentado 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 con leucemia mieloide crónica en fase crónica.
- El imatinib ha sido una terapia inicial (tratamiento de primera línea) estándar para la leucemia mieloide crónica en fase crónica desde el 2001.
- 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 crónica, acelerada o blástica luego del fracaso de la terapia con interferón alfa
- El imatinib debería tomarse junto con una comida y un vaso grande de agua.
- Por lo general, la mayoría de los pacientes, tanto jóvenes como mayores, lo toleran bien, aunque la mayoría presenta algunos efectos secundarios. Es importante que los pacientes informen al médico sobre cualquier efecto secundario que presenten, porque la mayoría de ellos pueden manejarse. Los efectos secundarios comunes del imatinib son:
 - Náuseas, vómitos y/o 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 que corre el paciente de presentar anemia, infección y/o sangrado.
 - 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 esta afección.
 - Problemas hepáticos graves
- Algunos pacientes con leucemia mieloide crónica no pueden tolerar los efectos secundarios del imatinib. En otros pacientes, el imatinib deja de dar resultado, lo que se conoce como “resistencia al imatinib”. En algunos casos, la resistencia al imatinib puede superarse 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 para las personas que presentan intolerancia o resistencia al imatinib. Cuando el imatinib no es una opción de tratamiento, el médico decide, junto con el paciente, cuál de las otras opciones de tratamiento es la mejor alternativa.

Dasatinib (Sprycel)

- El dasatinib fue aprobado inicialmente por la FDA en el 2006. Debido a que el dasatinib fue desarrollado después del imatinib, se le denomina 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 presentan resistencia o intolerancia a otros tratamientos (incluyendo el imatinib)
- En el 2017, la FDA aprobó el uso del dasatinib como tratamiento para los pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica en fase crónica.
- El dasatinib se toma una vez diariamente, ya sea en la mañana o en la noche, con o sin alimentos. Los pacientes que toman medicamentos antiácidos deberían tomarlos 2 horas antes o 2 horas después de tomar el dasatinib.
- Los productos derivados del pomelo (toronja) pueden aumentar la concentración de dasatinib en la sangre. Durante el tratamiento con dasatinib, los pacientes deberían evitar el consumo de pomelo, jugo de pomelo y cualquier suplemento que contenga extracto de pomelo.
- Los estudios del dasatinib han demostrado que es más potente que el imatinib y que induce respuestas moleculares más rápidas y profundas. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el dasatinib aumente más la supervivencia, 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 que corre el paciente de presentar anemia, infección y/o sangrado.
 - Retención de líquidos alrededor de los pulmones, el corazón o el estómago. Los pacientes deberían informar al médico inmediatamente si presentan cualquiera de los siguientes 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.
 - Rara vez, mayor riesgo de una afección seria, denominada hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés), que se trata de presión alta en las arterias de los pulmones. Los médicos deberían examinar el corazón y los pulmones de los pacientes antes y durante el tratamiento con dasatinib. Si al paciente se le diagnostica hipertensión arterial pulmonar durante el tratamiento con dasatinib, debería suspenderse permanentemente el medicamento. Esta afección podría 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 (incluyendo el imatinib)
- En el 2018, el nilotinib también fue aprobado para los pacientes pediátricos de 1 año en adelante que tienen:
 - Un diagnóstico reciente de la enfermedad en fase crónica
 - Resistencia o intolerancia a una terapia previa con un inhibidor de la tirosina quinasa
- Los productos derivados del pomelo (toronja) aumentan la concentración de nilotinib en la sangre. 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 y 1 hora después de tomar la dosis.
- Los estudios han demostrado que el nilotinib es más potente que el imatinib y que induce respuestas moleculares más rápidas y profundas. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el nilotinib aumente más la supervivencia, 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 suplemento o medicamento que estén tomando, incluyendo los de venta libre.
- Los pacientes que toman antagonistas/bloqueadores del receptor de la histamina de tipo 2 (denominados bloqueadores H2) deberían tomar estos medicamentos unas 10 horas antes o unas 2 horas después de tomar el nilotinib. Los pacientes que toman antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio o simeticona deberían tomar estos medicamentos unas 2 horas antes o unas 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 que corre el paciente de presentar anemia, infección y/o sangrado.
 - Prolongación del intervalo QT, un problema cardíaco serio que produce un cambio en el ritmo cardíaco y puede ser mortal. El paciente debería comunicarse con el médico inmediatamente si presenta 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, el médico debería evaluar el corazón del paciente con una prueba denominada electrocardiograma (ECG).

- Coágulos sanguíneos u obstrucción de los vasos sanguíneos (arterias), que puede ocasionar la disminución del flujo sanguíneo a las piernas, el corazón o el cerebro
- Síntomas de daño hepático, entre ellos, coloración amarillenta en la piel y los ojos (“ictericia”)
- 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 para el tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica que tienen resistencia o intolerancia a una terapia previa.
- En el 2017, la aprobación del bosutinib por parte de la FDA fue ampliada para incluir el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica.
- Los efectos secundarios incluyen:
 - Dolor de estómago, diarrea, náuseas y/o 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 que corre el paciente de presentar anemia, infección y/o sangrado.
 - 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 es un inhibidor de la tirosina quinasa de tercera generación aprobado para:
 - Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica, acelerada o blástica para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosina quinasa
 - 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-ABL1 que causan resistencia 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 comunes 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, incluyendo insuficiencia hepática. Los síntomas pueden incluir coloración amarillenta en la piel o en la parte blanca del ojo (ictericia), 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

Interacciones farmacológicas. El funcionamiento de los inhibidores de la tirosina quinasa en el organismo puede verse afectado por ciertos medicamentos, suplementos a base de hierbas e incluso algunos alimentos. 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. Algunos productos podrían aumentar la concentración de los inhibidores de la tirosina quinasa en la sangre a niveles peligrosamente altos, entre ellos, ciertos antibióticos, medicamentos antifúngicos y productos derivados del pomelo.

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 estos productos durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa. También es importante preguntar al médico qué alimentos deberían evitarse.

Resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa. “Respuesta al tratamiento” es el término que se usa para describir una mejoría en una enfermedad que puede atribuirse al tratamiento. El término que se usa cuando una enfermedad no ha respondido al tratamiento es “resistencia farmacológica”. La resistencia farmacológica en la leucemia mieloide crónica se presenta cuando las células cancerosas no responden a un medicamento que se administra para matar o debilitar el cáncer.

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”. La “resistencia secundaria” se presenta cuando las células cancerosas responden inicialmente al tratamiento, pero luego dejan de responder. En la leucemia mieloide crónica la resistencia a menudo se debe a mutaciones en el gen *BCR-ABL1*. Estas mutaciones alteran la forma de la proteína BCR-ABL1, lo cual puede afectar la actividad bloqueante del inhibidor de la tirosina quinasa sobre dicha proteína, permitiendo así que las células cancerosas vuelvan a multiplicarse. A veces, es posible poner fin a la resistencia a un inhibidor 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 que causan resistencia al imatinib. El análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1* es una prueba que identifica las mutaciones en el gen *BCR-ABL1* que con frecuencia son responsables de la resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa (vea la página 35). Esta información puede ayudar al médico a decidir qué medicamento recetar.

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 o rara vez omite una dosis
- Nunca toma una dosis adicional
- No toma la 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 todo efecto secundario que presenten. Los médicos pueden ofrecer tratamiento de apoyo (cuidados paliativos) para ayudar a los pacientes a manejar estos efectos secundarios.

Los pacientes deben tomar su medicación según las indicaciones para lograr 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 indicada, a menos que sus médicos les hayan indicado hacerlo. Tomar una cantidad menor de la indicada puede afectar la eficacia del medicamento y hacer que los resultados del tratamiento no sean óptimos.

Tabla 1. Algunos medicamentos aprobados y/o en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Nombre genérico	Tipo de medicamento	Aprobado para:
Mesilato de imatinib (Gleevec®)	Inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos y niños con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Pacientes en fase crónica, acelerada o blástica, luego del fracaso de la terapia con interferón alfa
Dasatinib (Sprycel®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Adultos en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a una terapia previa 3. Pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores en fase crónica
Nilotinib (Tasigna®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos con diagnóstico reciente en fase crónica 2. Adultos en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a una terapia previa 3. Pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores con diagnóstico reciente en fase crónica 4. Pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores en fase crónica que tienen resistencia o intolerancia a una terapia previa con un inhibidor de la tirosina quinasa
Bosutinib (Bosulif®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a una terapia previa 2. Adultos con diagnóstico reciente en fase crónica
Ponatinib (Iclusig®)	Inhibidor de la tirosina quinasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos para quienes no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosina quinasa 2. Adultos con la mutación T315I
Mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®)	Inhibidor de la síntesis de proteínas	Adultos en fase crónica o acelerada que ya no responden a —o que han presentado intolerancia a— dos o más inhibidores de la tirosina quinasa

Los siguientes medicamentos se usaron como terapia inicial antes del lanzamiento 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®)

Es posible que se hayan aprobado tratamientos nuevos después de la impresión de este libro. Consulte en www.LLS.org/actualizaciones o llame al (800) 955-4572.

Quimioterapia. El uso de quimioterapia es limitado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Por lo general, solo se emplea en la fase blástica para hacer que la enfermedad vuelva a la fase crónica. A veces se usa una quimioterapia de dosis muy altas para preparar a los pacientes para un alotrasplante de células madre.

El **mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®)**, un inhibidor de la síntesis de proteínas, es una opción de tratamiento para adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada que tienen intolerancia y/o resistencia a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa. La omacetaxina puede emplearse en pacientes con todas las mutaciones que provocan resistencia 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 frecuentes incluyen:

- Deficiencias de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas
- Diarrea
- Náuseas
- Fatiga
- Fiebre
- Infección
- 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 puede producirse en el laboratorio. Esta sustancia reduce el crecimiento y la división de las células cancerosas.

Antes del lanzamiento de los inhibidores de la tirosina quinasa, se consideraba al interferón como tratamiento de primera línea para los pacientes que no eran candidatos a 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 los pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios de los inhibidores de la tirosina quinasa o para pacientes que están embarazadas.

El interferón puede producir efectos secundarios considerables, entre ellos:

- Problemas de concentración y memoria
- Cambios de estado de ánimo

- 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 día tras día y deben suspender el tratamiento con interferón.

Recientemente, con el advenimiento de formas farmacéuticas pegiladas, el interferón ha resurgido como una opción de tratamiento de la leucemia mieloide crónica. La pegilación es un proceso químico concebido para aumentar la estabilidad y el tiempo de circulación en la sangre de un medicamento, así como para permitir una frecuencia reducida de administración. El interferón pegilado puede administrarse con menos frecuencia y los pacientes lo toleran mejor.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSTC, por sus siglas en inglés).

Los trasplantes son una opción para algunos pacientes con leucemia mieloide crónica.

Alotrasplante de células madre. Para ciertos pacientes con leucemia mieloide crónica, el alotrasplante de células madre (infusión de las células madre de un donante al paciente por vía intravenosa) es el tratamiento curativo que tiene los mejores resultados documentados en este momento. 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 ni para pacientes que tienen otros problemas de salud. Los resultados obtenidos con células madre de hermanos/as compatibles, en comparación con las de donantes compatibles 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. A pesar del historial curativo comprobado del trasplante en algunos pacientes con leucemia mieloide crónica, el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa puede controlar la enfermedad durante períodos muy prolongados y mantener la calidad de vida sin producir 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 previa desfavorable a otros tratamientos y la disponibilidad de un donante con buena compatibilidad. El 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 del paciente. Aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica no presentarán ningún indicio de la enfermedad durante 5 años después del trasplante. En el caso de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada, aproximadamente el 40 al 50 por ciento de ellos no presentarán ningún indicio 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 y sin enfermedad después de 5 años.

Para obtener más información sobre todos los tipos de trasplantes, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes 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. Cuatro de ellos están aprobados como tratamiento primario para la leucemia mieloide crónica en fase crónica:

- Imatinib
- Dasatinib
- Nilotinib
- Bosutinib

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

Si el tratamiento actual del paciente no está dando resultado, debería realizarse un análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1* (vea la página 35) para detectar la presencia de mutaciones del gen *BCR-ABL1*. El médico también determinará si el paciente se ha estado adhiriendo al plan de tratamiento.

En ese momento, se cuenta con varias opciones, entre las que 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 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 otras terapias (como la omacetaxina, una opción para pacientes con resistencia o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa, o al interferón)
- Evaluar si un 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-ABL1*, 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 la leucemia mieloide crónica.

En la fase acelerada de la enfermedad, a menudo las células cancerosas adquieren nuevas mutaciones genéticas que pueden disminuir la eficacia de los tratamientos. Antes de empezar un tratamiento, los pacientes deberían someterse a un análisis de mutación del gen *BCR-ABL1* (vea la página 35), 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 ningún inhibidor de la tirosina quinasa, una opción de tratamiento es empezar la terapia con un medicamento de esta clase. Entre los medicamentos aprobados para esta terapia se incluyen:

- Imatinib
- Dasatinib
- Nilotinib
- Bosutinib

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 recibido 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
- La 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. Los ensayos clínicos son estudios realizados 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 de los pacientes, 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. Vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* en la página 45.

Tratamiento en la fase blástica. Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica tienen células leucémicas que se han vuelto muy anormales. La enfermedad en esta fase es más parecida a una leucemia aguda; los pacientes tienen cantidades elevadas de células sanguíneas 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 la leucemia mieloide crónica.

Antes de empezar el tratamiento para la enfermedad en fase blástica, es necesario realizar dos pruebas médicas importantes:

- La primera determina si la fase blástica involucra a las células blásticas mieloides o linfoides. Esta prueba es importante porque el tipo de célula blástica es un factor en la decisión sobre el tratamiento.
- La segunda prueba, un análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1* (vea la página 35), detecta mutaciones en la parte del gen *BCR-ABL1* al que se dirigen los inhibidores de la tirosina quinasa. Distintas mutaciones pueden hacer que la proteína BCR-ABL1 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. Vea la sección titulada *Investigaciones y ensayos clínicos* en la página 45.

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

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Después de que los pacientes empiezan a recibir tratamiento, sus médicos ordenarán la realización periódica de 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 37 muestra los diferentes tipos de respuestas al tratamiento de 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 presentes 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 1 mes 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+). Para esta medición se utiliza un análisis citogenético o prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés).

- Respuesta citogenética menor: el cromosoma Ph se detecta en más del 35 por ciento de las células de la médula ósea.

- Respuesta citogenética mayor (MCyR, por sus siglas en inglés): el cromosoma Ph se detecta en el 35 por ciento de las células o menos. Este término se usa a veces para describir una respuesta citogenética ya sea completa o parcial.
- Respuesta citogenética parcial (PCyR, por sus siglas en inglés): el cromosoma Ph se detecta en 1 al 35 por ciento de las células de la médula ósea.
- Respuesta citogenética completa (CCyR, por sus siglas en inglés): no se detecta ninguna célula con el cromosoma Ph en la médula ósea.

Se realiza un análisis citogenético de las células de la médula ósea cada 3 meses para evaluar la respuesta del paciente a la terapia, si no se dispone de una prueba confiable de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés; vea la sección titulada *Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa* en la página 12).

Respuesta molecular. Una respuesta molecular es una disminución de la cantidad de células con el gen *BCR-ABL1*. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mide la cantidad de células que contienen el gen *BCR-ABL1* en la sangre periférica. La respuesta molecular inicial del paciente al tratamiento es importante en la predicción del desenlace clínico y en la decisión sobre las opciones futuras de tratamiento.

- Respuesta molecular temprana: el nivel del gen *BCR-ABL1* 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-ABL1*.
- Respuesta molecular mayor (MMR, por sus siglas en inglés): el nivel del gen *BCR-ABL1* ha disminuido al 0.1 por ciento. Esto significa que 1 de cada 1,000 células tiene el gen *BCR-ABL1*, lo que también se denomina “reducción de 3 logaritmos”.
- Respuesta molecular completa (CMR, por sus siglas en inglés): no se detecta ninguna célula con el gen *BCR-ABL1* por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Esto también se denomina “respuesta molecular profunda”.

Escala Internacional (IS, por sus siglas en inglés). Esta escala estandarizada para la evaluación de los resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mide la cantidad de células que tienen el gen *BCR-ABL1*. Se usa para determinar la eficacia del tratamiento. La Escala Internacional define el valor normalizado de referencia como *BCR-ABL1* 100%. Una reducción logarítmica indica que el nivel de *BCR-ABL1* ha disminuido cierta cantidad de veces respecto al valor normalizado de referencia.

- Una reducción de 1 logaritmo indica que el nivel de *BCR-ABL1* ha disminuido 10 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que el 10 por ciento de las células (10 de cada 100 células) tienen el gen *BCR-ABL1*,

lo que se escribe como “*BCR-ABL1* 10%”. Esta reducción es equivalente a una respuesta molecular temprana cuando se logra en un plazo de 3 a 6 meses desde el inicio del tratamiento.

- Una reducción de 2 logaritmos indica que el nivel de *BCR-ABL1* ha disminuido 100 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que el 1 por ciento de las células (1 de cada 100 células) tienen el gen *BCR-ABL1*, lo que se escribe como “*BCR-ABL1* 1%”.
- Una reducción de 3 logaritmos indica que el nivel de *BCR-ABL1* ha disminuido 1,000 veces por debajo del valor normalizado de referencia. Esto significa que el 0.1 por ciento de las células (1 de cada 1,000 células) tienen el gen *BCR-ABL1*, lo que se escribe como “*BCR-ABL1* 0.1%”. Esto también se conoce como “respuesta molecular mayor”.
- Una reducción de 4.5 logaritmos también se denomina “respuesta molecular completa” o “respuesta molecular profunda”. Los médicos a veces se refieren a esto como “MR4.5” (MR es la sigla en inglés de respuesta molecular). Una reducción de 4.5 logaritmos indica que el 0.0032% de las células (1 de cada 32,000 células) tienen el gen *BCR-ABL1*. 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 a la suspensión de la farmacoterapia, con supervisión médica atenta. Vea la sección titulada *Remisión sin tratamiento* en la página 39.

Desafortunadamente, puede que las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) no estén estandarizadas de un laboratorio a otro. Los distintos laboratorios pueden establecer sus propios valores normalizados de referencia, por lo que es posible obtener resultados ligeramente diferentes de distintos laboratorios, incluso con la misma muestra. Debido a ello, es mejor enviar las muestras siempre al mismo laboratorio para poder recibir resultados consistentes. Esto ayudará a los pacientes y a los miembros del equipo de profesionales médicos a hacer un seguimiento más eficaz de la respuesta al tratamiento.

Se recomienda que, inicialmente, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa se realice a los pacientes cada 3 meses. Después de 2 años de lograr y mantener un nivel de *BCR-ABL1* de 1 por ciento o menos, la prueba debería realizarse cada 3 a 6 meses.

Análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1*

A veces, las mutaciones ocurren en la parte del gen *BCR-ABL1* que altera la forma de la proteína BCR-ABL1. Esto puede afectar la manera en que los inhibidores de la tirosina quinasa se unen a la proteína BCR-ABL1 para bloquear las señales proliferativas.

El análisis de mutación en el dominio de la quinasa de *BCR-ABL1* es una prueba que busca mutaciones en el gen *BCR-ABL1* que pueden hacer que ciertos inhibidores de la tirosina quinasa dejen de dar resultado. Debería realizarse un análisis de mutación del gen *BCR-ABL1* si se observa:

- Una respuesta insuficiente a la terapia inicial con un inhibidor de la tirosina quinasa
- El incumplimiento de un objetivo del tratamiento
- La pérdida de la respuesta hematológica o citogenética, aumento de 1 logaritmo del nivel de *BCR-ABL1* o pérdida de la respuesta molecular mayor en condiciones de terapia ininterrumpida
- La progresión de la enfermedad a la fase acelerada o blástica

No es necesario realizar un análisis de mutación en el caso de pacientes que cambian de medicamentos debido a los efectos secundarios.

Entre las mutaciones en *BCR-ABL1*:

- T315I es resistente a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib
- F317L y V299L son resistentes a dasatinib
- Y253H, E255K/V y F359C/V son resistentes a nilotinib
- T315I, G250E y V299L son resistentes a bosutinib

E255K/V, F359C/V y T315I son las mutaciones más frecuentemente asociadas a la progresión y recaída de la enfermedad

Tabla 2. Respuestas al tratamiento de la leucemia mieloide crónica

Tipo de respuesta		Características	Prueba empleada para evaluar la respuesta
Hematológica	Respuesta hematológica completa (CHR, en inglés)	<ul style="list-style-type: none"> • Los conteos de células sanguíneas se normalizan por completo • No hay blastos en la sangre periférica • No hay signos ni síntomas de la enfermedad; el bazo recupera su tamaño normal 	Hemograma (CBC, en inglés) con fórmula leucocitaria
	Respuesta citogenética completa (CCyR, en inglés)	No se detecta el cromosoma Philadelphia (Ph) en ninguna célula	
Citogenética	Respuesta citogenética parcial (PCyR, en inglés)	Del 1% al 35% de las células tienen el cromosoma Ph	Análisis citogenético o hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH, en inglés) con una muestra de la médula ósea
	Respuesta citogenética mayor (MCyR, en inglés)	El 35% de las células, o menos, tienen el cromosoma Ph	
	Respuesta citogenética menor	Más del 35% de las células tienen el cromosoma Ph	
	Respuesta molecular completa (CMR, en inglés)	No se detecta el gen <i>BCR-ABL1</i>	
Molecular	Respuesta molecular mayor (MMR, en inglés)	Una reducción de al menos 3 logaritmos* en el nivel de <i>BCR-ABL1</i> (<i>BCR-ABL1</i> 0.1%)	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, en inglés) usando la Escala Internacional
	Respuesta molecular completa (CMR, en inglés)	No se detecta el gen <i>BCR-ABL1</i>	
* Una reducción de 3 logaritmos es una reducción de 1/1,000 o de mil veces del nivel de células con el gen <i>BCR-ABL1</i> .			

Tabla 2. Respuestas al tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, versión 1.2019.

En el caso de las personas que dejan de responder a un inhibidor de la tirosina quinasa, o que no logran la respuesta esperada dentro de un período determinado de tiempo (vea la **Tabla 3** en la página 38), las opciones más frecuentes son cambiar a otro tipo de 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

<i>BCR-ABL1</i> (IS)	TIEMPO DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO			
	3 meses	6 meses	12 meses*	Más de 15 meses
> 10%	AMARILLO	ROJO		
> 1% al 10%	VERDE		AMARILLO	ROJO
≤ 1%	VERDE			

Código de colores	Inquietud	Consideraciones del equipo de profesionales	Posibles decisiones sobre el tratamiento
ROJO	Enfermedad resistente al TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente y las interacciones farmacológicas • Considerar la realización de un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiar a un TKI alternativo • Evaluar para un alotrasplante de células madre
AMARILLO	Posible resistencia al TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente y las interacciones farmacológicas • Considerar la realización de un análisis de mutación del gen <i>BCR-ABL1</i> • Considerar la realización del análisis citogenético de la médula ósea para evaluar la MCyR a los 3 meses o la CCyR a los 12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiar a un TKI alternativo O • Continuar con el mismo TKI (siempre que no sea imatinib) O • Aumentar gradualmente la dosis de imatinib (hasta un máximo de 800 mg) Y • Considerar la evaluación para un alotrasplante de células madre
VERDE	Ninguna: el tratamiento está dando resultado	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento de la respuesta • Seguimiento y manejo de los efectos secundarios según sea necesario 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar con el mismo TKI[†]

Tabla 3. Adaptada a partir de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia; versión 1.2019.

Siglas en inglés y su significado en español: MCyR: respuesta citogenética mayor; CCyR: respuesta citogenética completa; TKI: inhibidor de la tirosina quinasa.

**BCR-ABL1* 0.1% a los 12 meses está asociado a una probabilidad muy baja de progresión de la enfermedad y a una alta probabilidad de lograr una MR4.5 posterior, lo cual podría permitir la suspensión de la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa.

†La suspensión del inhibidor de la tirosina quinasa, con seguimiento atento, es posible en el caso de pacientes selectos.

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 y la Red Europea de la Leucemia (NCCN y ELN respectivamente, por sus siglas en inglés). Para obtener enlaces a estos y otros recursos, vea la sección titulada *Más información* en la página 61.

Para evaluar la respuesta de una persona a la farmacoterapia para la leucemia mieloide crónica, se comparan los resultados de las pruebas actuales con los de las pruebas realizadas al inicio de la terapia (los resultados al inicio de la terapia se denominan “valores de referencia”). Obtener 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 adecuadamente la leucemia mieloide crónica con farmacoterapia.

Remisión sin tratamiento

Debido a los avances en la comprensión de la leucemia mieloide crónica, así como a la eficacia del tratamiento de los pacientes con inhibidores de la tirosina quinasa, la remisión sin tratamiento (TFR, por sus siglas en inglés) ahora está empezando a establecerse como meta de tratamiento. Muchos pacientes con la enfermedad han logrado una respuesta profunda y estable al tratamiento. La remisión sin tratamiento se logra cuando el paciente mantiene una respuesta molecular profunda, también denominada respuesta molecular completa (DMR y CMR respectivamente, por sus siglas en inglés), después de suspender la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa y no necesita reiniciar el tratamiento.

En varios estudios se han evaluado la viabilidad y seguridad de la suspensión de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que han mantenido una respuesta molecular profunda y estable durante al menos 2 años de tratamiento son buenos candidatos a la suspensión de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, con una supervisión médica atenta.

En el 2017, la FDA amplió la ficha técnica del nilotinib para incluir indicaciones sobre la suspensión segura de este medicamento para dos grupos de pacientes:

- Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica al momento del diagnóstico inicial, que recibieron tratamiento con nilotinib durante 3 o más años y que han logrado una respuesta molecular profunda durante al menos 2 años
- Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica en fase crónica que recibieron imatinib como tratamiento de primera línea, cambiaron a nilotinib debido a una resistencia o intolerancia al imatinib, recibieron nilotinib por

3 o más años y han logrado una respuesta molecular profunda durante al menos 1 año

En la **Tabla 4**, a continuación, se enumeran los principales criterios clínicos que deben cumplir los pacientes que quieren tratar de suspender la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa y lograr una remisión sin tratamiento.

Tabla 4. Criterios clínicos para ser candidato a la suspensión de la terapia con un TKI

Parámetro	Criterios
Edad	18 años o más
Fase de la leucemia mieloide crónica	Fase crónica solamente
Transcritos de BCR-ABL1	e13a2, e14a2 o e13a2 + e14A2
Duración del tratamiento con el TKI	Al menos 3 años
Respuesta molecular	MR4.5
Duración de la DMR	Al menos 2 años
Antecedentes de tratamiento previo	Sin antecedentes de progresión de la enfermedad, ni resistencia ni respuesta subóptima al tratamiento

La **Tabla 4** muestra los criterios clínicos para la suspensión de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa. Siglas en inglés y su significado en español: DMR: respuesta molecular profunda; MR4.5: respuesta molecular correspondiente a una reducción de 4.5 logaritmos usando la Escala Internacional, lo que indica una respuesta molecular completa; TKI: inhibidor de la tirosina quinasa.

Los pacientes con leucemia mieloide crónica podrían tener muchas razones para intentar lograr una remisión sin tratamiento. Entre las posibles motivaciones se incluyen factores como la comodidad, los ahorros económicos y la calidad de vida. Después de la suspensión de la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa, algunos pacientes podrían presentar dolor osteomuscular (de los huesos y músculos). Esto se conoce con el nombre de síndrome de abstinencia del inhibidor de la tirosina quinasa. Generalmente, el dolor puede manejarse con analgésicos de venta libre. Si bien este síndrome puede durar meses, a menudo puede controlarse con medicamentos de venta libre o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) y, en casos más graves, con corticoesteroides. Los pacientes con leucemia mieloide crónica tal vez sean reacios a suspender el tratamiento, con el fin de intentar mantener una remisión sin tratamiento, debido al temor a la recaída o a la progresión de la enfermedad. En caso de recaída, casi todos los pacientes que necesitan reiniciar la terapia pueden volver a lograr y mantener una respuesta molecular mayor. El período de remisión sin tratamiento podría durar de unos pocos meses a muchos años.

Los pacientes deberían hablar con el equipo de profesionales médicos para determinar si intentar una remisión sin tratamiento es una posible opción en su caso. Es fundamental consultar con un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Para obtener más información sobre este tema, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Remisión sin tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica*.

Niños y adultos jóvenes con leucemia mieloide crónica

Un pequeño porcentaje de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica son niños y adultos jóvenes. Desde el 2011 hasta el 2015, el período de 5 años más reciente para el cual se dispone de datos, la leucemia mieloide crónica representó aproximadamente el 3.1 por ciento de los casos nuevos de leucemia en niños, adolescentes y adultos menores de 20 años.

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 clínicas desarrolladas para los adultos. Algunos estudios indican que los niños y adultos jóvenes tienen índices menores de respuesta citogenética completa y de respuesta molecular mayor que los adultos mayores. Los niños y adultos jóvenes podrían tener un riesgo un poco mayor de transformación a las fases acelerada y blástica. Los niños con leucemia mieloide crónica deberían ser tratados por un hematólogo-oncólogo pediátrico (médico que se especializa en el tratamiento de pacientes pediátricos 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.

Los siguientes medicamentos se emplean en el tratamiento de niños con leucemia mieloide crónica:

- El **imatinib (Gleevec®)** está aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica Ph+ (Ph+ CML, en inglés) en fase crónica.
- El **dasatinib (Sprycel®)** está aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad en adelante con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica.

- El **nilotinib (Tasigna®)** está aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año en adelante con:
 - Diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica
 - Leucemia mieloide crónica en fase crónica que tienen resistencia o intolerancia a una terapia previa con un inhibidor de la tirosina quinasa

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 vigilar lo siguiente en sus pacientes pediátricos:

- La estatura y el peso
Los médicos deberían considerar la realización de una gammagrafía ósea y una densitometría ósea si hay indicios de anomalías en el crecimiento.
- La pubertad
Los médicos deberían remitir al paciente 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 fundamental seguir las indicaciones del médico y continuar tomando el medicamento durante todo el tiempo indicado. Se sabe que la falta de adherencia al tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (lo que significa que el paciente no toma la medicación con la frecuencia indicada) aumenta el riesgo 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 posibilidad de la suspensión del tratamiento después de un período de respuesta molecular completa. Actualmente, la remisión sin tratamiento se considera una meta de tratamiento en el caso de pacientes selectos y es el objetivo principal de varios ensayos clínicos en curso (vea la página 45). Otro posible método para disminuir los efectos secundarios a largo plazo en pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica es la dosificación intermitente del inhibidor de la tirosina quinasa, pero se necesitan más estudios para evaluar este enfoque. El alotrasplante de células madre es otra opción de tratamiento, pero generalmente se usa en casos de recaída o de la fase acelerada o blástica de la leucemia mieloide crónica. Como 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 en niños se toma de manera individualizada. La opción de realizar un trasplante de células madre debería evaluarse 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 comunique toda preocupación que tenga sobre los riesgos asociados con su terapia. Es importante que su hijo acuda a un médico que se especialice en leucemia pediátrica.

Para acceder a las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *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*, visite www.LLS.org/materiales.

Fertilidad, embarazo e inhibidores de la tirosina quinasa

Los pacientes en edad reproductiva, así como los padres de niños con cáncer, deberían pedir al equipo de profesionales médicos que les explique la manera en que los tratamientos pueden afectar la capacidad de tener hijos. Los pacientes con leucemia mieloide crónica que van a tomar inhibidores de la tirosina quinasa deberían hablar con sus médicos sobre la conservación de la fertilidad antes de empezar esta terapia.

Hay un número creciente de pacientes en edad reproductiva que logran remisiones estables y consideran la posibilidad de tener hijos durante la terapia 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 (capacidad disminuida de moverse) de los espermatozoides. Los pacientes masculinos deberían considerar la posibilidad de someterse a una evaluación de la fertilidad antes de intentar concebir un bebé. Antes del tratamiento, los hombres deberían considerar como opción la crioconservación de espermatozoides (conservación en un banco de esperma). Según el 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. Los hombres con leucemia mieloide crónica que están en tratamiento con imatinib en el momento de la concepción no corren el riesgo de transmitir las anomalías del cromosoma Ph a sus hijos. La mayor parte de la experiencia clínica hasta la fecha sugiere que, en el caso de los hombres, hay poco riesgo asociado a concebir hijos durante la terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa.

Sin embargo, en el caso de las pacientes 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 la terapia con un inhibidor 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 especialice 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. 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 y también abstenerse de amamantar. Durante el embarazo, debería realizarse un seguimiento estrecho de la paciente con pruebas de sangre para detectar los signos de progresión de la enfermedad. La suspensión del tratamiento solamente debería llevarse 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 ni cualquier otro inhibidor de la tirosina quinasa pueda tomarse de forma segura 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

La remisión sin tratamiento ahora está empezando a establecerse como meta de tratamiento en el caso de muchos pacientes con leucemia mieloide crónica que han logrado una respuesta profunda y estable al tratamiento durante al menos 2 años. Se ha aprobado la suspensión segura del nilotinib en un grupo selecto de pacientes que cumplen ciertos criterios. Las pacientes que deseen tener hijos deberían hablar sobre todas sus opciones, incluyendo la posibilidad de intentar lograr una remisión sin tratamiento, con el equipo de profesionales encargados del tratamiento. Vea la página 39 para obtener más información sobre este tema.

Investigaciones y ensayos clínicos

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos son diseñados y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos expertos, investigadores y defensores de pacientes para asegurar su seguridad y exactitud científica. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez constituya 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 en día.

Se recomienda que las personas con leucemia mieloide crónica exploren las opciones de tratamiento en ensayos clínicos. Muchos ensayos clínicos que evalúan nuevos medicamentos y tratamientos cuentan con el respaldo de los programas de investigación de LLS. Los medicamentos y tratamientos nuevos se prueban en ensayos clínicos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándar.

Existen ensayos clínicos para pacientes con diagnóstico reciente, para pacientes con enfermedad avanzada y para pacientes que presentan resistencia o intolerancia a sus medicamentos actuales. Los ensayos clínicos son prometedores en cuanto a las posibilidades de mejorar aún más los resultados del tratamiento en los pacientes con 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. LLS ofrece ayuda a los pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores para ensayos clínicos quienes los ayudarán a hallar ensayos clínicos y los asistirán personalmente durante todo el proceso del ensayo clínico. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

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

Mejora de los tratamientos actuales. Con base en los resultados favorables de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, hay muchos ensayos clínicos en los que se busca identificar maneras de optimizar aún más el uso de estos medicamentos. Entre los objetivos de estas investigaciones se incluyen los siguientes:

- Determinar cuál inhibidor de la tirosina quinasa debería usarse como terapia inicial en diferentes pacientes con leucemia mieloide crónica 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 y combinaciones de medicamentos

- El **asciminib (ABL001)** es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) que se une al fragmento ABL1 de la proteína de fusión BCR-ABL1 en un lugar diferente al dominio de unión del ATP. Actualmente está en fase de estudio en ensayos clínicos en combinación con otros inhibidores de la tirosina quinasa, como el imatinib y el dasatinib.
- El **ruxolitinib (Jakafi®)** es un pan-inhibidor de las quinasas de Janus que ya está aprobado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mielofibrosis o policitemia vera. Este medicamento se está estudiando en ensayos clínicos en combinación con inhibidores de la tirosina quinasa.
- El **ipilimumab (Yervoy®)** es un anticuerpo monoclonal y también un inhibidor de los puntos de control inmunitario que actualmente se está probando, en combinación con dasatinib, en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica o acelerada.
- **Inhibidor de la tirosina quinasa en combinación con pioglitazona.** La pioglitazona es un medicamento que se emplea para tratar la diabetes tipo 2. En estudios preliminares, ha mostrado la capacidad de inducir la muerte celular en células leucémicas cuando se administra en combinación con un inhibidor de la tirosina quinasa.
- **Inhibidor de la tirosina quinasa en combinación con interferón alfa.** Varios estudios han demostrado mejores índices de respuesta molecular con el uso de esta combinación, en comparación con el uso de imatinib solo.

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 pueden lograr remisiones profundas y duraderas. En varios estudios a largo plazo se sigue evaluando la viabilidad y seguridad de la suspensión de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, junto con un seguimiento estrecho, en pacientes cuidadosamente seleccionados que han logrado y mantenido una

respuesta molecular profunda (DMR, por sus siglas en inglés) durante al menos dos años. (La suspensión de los inhibidores de la tirosina quinasa también puede ocurrir fuera del ámbito de un ensayo clínico, en ciertas circunstancias). Para obtener más información sobre lo que implica la remisión sin tratamiento, vea la página 39.

Vacuna de péptido WT1. La proteína del tumor de Wilms 1 (WT1) se expresa en las células de la leucemia mieloide crónica, la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos (CML, AML y MDS respectivamente, por sus siglas en inglés), por lo cual es un buen objetivo de la inmunoterapia. Actualmente hay una vacuna de péptido WT1 en fase de estudio en ensayos clínicos para la leucemia mieloide crónica con el fin de evaluar si la vacuna puede aumentar la cantidad de células inmunitarias que responden al cáncer y así retrasar la progresión de la enfermedad.

Para obtener información sobre el desarrollo de vacunas contra el cáncer de la sangre, visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre la inmunoterapia*.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Una forma modificada de alotrasplante denominada alotrasplante de células madre de “intensidad reducida” o “no mieloablativo” podría ser una opción para los pacientes con leucemia mieloide crónica que no responden a otros tratamientos. Como preparación para un trasplante de intensidad reducida, los pacientes reciben dosis menores de medicamentos quimioterapéuticos y/o de radioterapia, en comparación con las dosis administradas a pacientes para un alotrasplante estándar. 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, idealmente aún se produciría el injerto total de las células del donante, y se presentaría el deseado efecto injerto contra leucemia. Hay ensayos clínicos en curso para evaluar el uso de este tipo de trasplante en pacientes adultos y pediátricos.

Visite www.LLS.org/materiales para acceder a la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Atención de seguimiento

La atención de seguimiento para la leucemia mieloide crónica varía entre pacientes. Sin embargo, lo siguiente corresponde a todos los pacientes.

- Deberán consultar con sus médicos con regularidad. El médico evaluará su estado de salud, los conteos de células sanguíneas y la respuesta molecular al tratamiento (por medio de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) y, posiblemente, realizará pruebas de médula ósea.
- Se recomienda que reciban 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 Zostavax® (una vacuna “viva” contra la culebrilla). Los pacientes con leucemia mieloide crónica pueden recibir la vacuna contra la culebrilla Shingrix®, ya que es una vacuna “inactivada”. Su médico puede brindarle más información.
- Siempre deben mantener buenos registros y notas sobre los tratamientos, incluyendo lo siguiente:
 - 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
 - Lista de todos los tratamientos recibidos
 - Nombres de los medicamentos
 - Información sobre los trasplantes
 - Cualquier otra información importante

Causas y factores de riesgo

Causas. Nadie nace con leucemia mieloide crónica. La enfermedad no se hereda de los padres. Se presenta cuando ocurre una lesión en el ADN de una sola célula de la médula ósea. La célula mutada se multiplica de manera descontrolada y las células leucémicas resultantes desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos de la médula ósea. Luego, las células de la leucemia mieloide crónica se desbordan al torrente sanguíneo. Debido a que la leucemia mieloide crónica es una forma de leucemia 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 las formas agudas de leucemia 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 que tiene una persona de presentar una enfermedad. Los siguientes son factores de riesgo de la leucemia mieloide crónica:

- 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 cantidades muy altas de radiación (por ejemplo, por 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 radioterapia de dosis altas para otros tipos de cáncer, tales como el linfoma. Pero, la mayoría de las personas que han recibido radioterapia para el cáncer no presentan leucemia mieloide crónica, y la mayoría de las personas con esta enfermedad 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.

Comentarios. Para ofrecer sugerencias sobre esta publicación, visite www.LLS.org/comentarios.

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 se enumeran diversos recursos que le pueden ser de ayuda. Use esta información para informarse, preparar y hacer preguntas y para aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades de los miembros del equipo de profesionales médicos.

Para obtener información y ayuda

Consulte con un Especialista en Información. El equipo de Especialistas en Información de LLS está compuesto por trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 (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

Comuníquese con un Especialista en Información si tiene preguntas sobre los programas y recursos resumidos a continuación. También puede encontrar información en www.LLS.org/espanol.

Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar ensayos clínicos y los asistirán personalmente durante todo el proceso del ensayo clínico. Para obtener más información, visite www.LLS.org/ensayos.

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. También puede pedir copias impresas que se envían por correo.

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono, Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de estos programas están disponibles en español. Para obtener más información, visite www.LLS.org/programs (en inglés).

Asistencia económica. LLS ofrece asistencia económica a las personas con cáncer de la sangre. Para obtener más información, visite www.LLS.org/asuntos-financieros.

Programa de Asistencia para Copagos. A ciertos pacientes que reúnen los requisitos del programa, LLS ofrece asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Para obtener más información:

- Llame al (877) 557-2672
- Visite www.LLS.org/copagos

Consultas personalizadas sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas personalizadas con un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. A las personas que llaman, los dietistas pueden ofrecer asistencia con las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También pueden brindar otros recursos de nutrición. Para programar una consulta u obtener más información, visite www.LLS.org/nutricion.

Podcast. La serie de podcasts, llamada *The Bloodline with LLS*, se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores, defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Para obtener más información y suscribirse, visite www.LLS.org/TheBloodline (en inglés).

Lectura sugerida. LLS ofrece una lista de publicaciones que se recomiendan para los pacientes, cuidadores, niños y adolescentes. Para obtener más información, visite www.LLS.org/SuggestedReading (en inglés).

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

Recursos comunitarios y establecimiento de contactos

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y mantenerse al día sobre los recursos y la información más recientes en relación con el cáncer de la sangre. 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. Para obtener más información, 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, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann* (que facilita la comunicación entre pacientes que tienen las mismas enfermedades), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana:

- Llame al (800) 955-4572
- Visite www.LLS.org/ChapterFind (en inglés)

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Para obtener más información y obtener el directorio de recursos, visite www.LLS.org/ResourceDirectory (en inglés).

Defensa de derechos. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que aceleran el proceso de aprobación de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572
- 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. La familia de un niño con diagnóstico de leucemia mieloide crónica se encuentra de repente inmersa en un mundo desconocido de tratamientos y atención de seguimiento. El niño así como sus padres y hermanos necesitarán apoyo. Se dispone de ayuda. No dude en pedir asistencia para su hijo, para usted mismo o para sus otros familiares, incluso si usted ya ha consultado con un psicólogo, trabajador social o especialista en vida infantil.

Para obtener orientación práctica sobre cómo apoyar a su hijo y a los demás familiares, hacer frente a sus propias preocupaciones, informar al resto de la familia y los amigos del diagnóstico y hacer la transición a la vida después de terminado el tratamiento:

- Consulte el librito gratuito de LLS titulado *Cómo enfrentarse a la leucemia y el linfoma en los niños*, disponible en www.LLS.org/materiales
- Llame al (800) 955-4572 para pedir información sobre el *Programa Trish Greene de Regreso a la Escuela para Niños con Cáncer*

Información para los veteranos. Los excombatientes que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener 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 posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que estuvo en el área del World Trade Center
- 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
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Para obtener más información:

- Llame al (888) 982-4748
- Visite www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés)
Hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, 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 la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) al (866) 615-6464
- Visite www.nimh.nih.gov
Escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento.

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, puede 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 al tratamiento del paciente. 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.

Aspiración de médula ósea. Prueba realizada para examinar células de la médula ósea a fin de detectar anomalías celulares. 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.

BCR-ABL1. El gen de fusión que causa la leucemia mieloide crónica. Vea Tirosina quinasa.

Biopsia de médula ósea. Prueba realizada para examinar células de la médula ósea a fin de detectar anomalías celulares. Después de administrar un medicamento para anestesiar la piel, se usa una aguja hueca especial para biopsias para extraer una muestra de hueso que contiene médula ósea,

por lo general del hueso de la cadera (pélvico). La aspiración de médula ósea y la biopsia de médula ósea pueden realizarse en el consultorio médico o en un hospital. Las dos pruebas casi siempre se hacen juntas.

Célula blástica. Célula sanguínea inmadura (joven).

Célula madre. Célula inmadura de la médula ósea que madura hasta convertirse en un glóbulo rojo, glóbulo blanco o plaqueta. Las células madre se encuentran principalmente en la médula ósea, pero algunas salen de ella y circulan en el torrente sanguíneo. Las células madre se pueden extraer, conservar y emplear en la terapia de células madre. Vea Hematopoyesis.

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 produce un gen nuevo (un oncogén) denominado *BCR-ABL1* en el cromosoma 22.

Cromosomas. Estructuras filamentosas dentro de las células que contienen los genes en un orden lineal. Las células humanas contienen 23 pares de cromosomas.

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 leucémicas que se encuentran en el cuerpo del paciente y las atacan, según lo previsto.

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 organismo. En todo el cuerpo existen cientos de ganglios linfáticos que contienen linfocitos (glóbulos blancos) que ayudan a combatir las infecciones y enfermedades.

Gen *ABL1*. Gen del cromosoma 9 que se desprende y se desplaza al cromosoma 22. El gen *ABL1* se une al gen *BCR* del cromosoma 22 para formar el gen de fusión *BCR-ABL1*. Este gen de fusión se encuentra en la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide crónica y en algunos pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La abreviatura "ABL1"

proviene 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 estas células sanguíneas que combaten las infecciones son: los neutrófilos, los eosinófilos, los basófilos, los monocitos y los linfocitos. Los glóbulos blancos también se denominan “leucocitos”.

Glóbulo rojo. Tipo de célula sanguínea que contiene hemoglobina, que transporta oxígeno a los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos constituyen alrededor del 40 al 45 por ciento del volumen de la sangre en las personas sanas. También se denomina “eritrocito”.

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

Hematológico. Proveniente de la sangre o relacionado con ella.

Hematólogo. Médico que se especializa en las enfermedades de las células sanguíneas.

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

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

Técnica que sirve para analizar los cromosomas anormales en las células y tejidos. Se incorporan 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 denominadas “tirosina quinasa”, producidas por el gen *BCR-ABL1*, para que dichas enzimas no pueden enviar señales proliferativas a las células leucémicas. Este enfoque específico para la terapia contra el cáncer se denomina “terapia molecular dirigida” porque 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 organismo para tratar el cáncer y otras enfermedades.

Intolerancia farmacológica. Incapacidad para tolerar los efectos secundarios de un 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 muestras de los tejidos y líquidos del cuerpo al microscopio.

Plaqueta. Fragmento celular pequeño e incoloro que ayuda a controlar los sangrados. 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 denomina “trombocito”.

Pronóstico. Desenlace clínico probable o evolución prevista de una enfermedad; la probabilidad de recuperación del paciente o de recidiva de la enfermedad.

Quimioterapia. Tratamiento que detiene la proliferación de las células cancerosas, ya sea matándolas o impidiendo el proceso de división celular.

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés). Técnica que sirve para ampliar cantidades mínimas de ADN con el fin de examinar el tipo específico de ADN. Esta técnica se ha vuelto útil para detectar una concentración muy baja de células sanguíneas cancerosas residuales que no pueden verse al microscopio. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa puede detectar la presencia de una célula sanguínea cancerosa entre 500,000 y 1,000,000 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 definir aún más 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 tratamiento. Cuando las células cancerosas siguen proliferando incluso después de la administración de medicamentos (y/o tratamientos de otro tipo) fuertes. Las células cancerosas pueden ser resistentes al medicamento al inicio del tratamiento, o pueden volverse resistentes después de haber estado expuestas al medicamento por cierto tiempo.

Resistencia farmacológica. Falla de las células cancerosas, los virus o las bacterias de responder al medicamento empleado para matarlos o debilitarlos.

Respuesta al tratamiento. Mejoría producida por el tratamiento.

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 sirve para estimar la supervivencia de los pacientes que tienen leucemia mieloide crónica. Los pacientes se clasifican en las categorías de riesgo bajo y alto según el porcentaje de basófilos en la sangre periférica y el tamaño del bazo.

Sistema de puntuación Hasford. Sistema de puntuación que sirve para estimar la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. El sistema clasifica a los pacientes en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto.

La puntuación Hasford está basada en los siguientes marcadores diagnósticos:

- El tamaño del bazo
- El conteo de plaquetas en la sangre
- La edad del paciente
- El porcentaje de células blásticas que circulan en la sangre periférica
- El número de eosinófilos y basófilos que circulan en la sangre periférica

Sistema de puntuación Sokal. Sistema de puntuación que sirve para estimar la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Los pacientes se clasifican en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto 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 *ABL1* del cromosoma 9 dirige su producción. En la leucemia mieloide crónica, una alteración del ADN ocasiona un gen de fusión mutante, *BCR-ABL1*, que produce una tirosina quinasa anormal o mutante. Esta enzima anormal envía señales a las células madre sanguíneas para que produzcan un exceso de granulocitos (glóbulos blancos). Los granulocitos resultantes tienen el gen *BCR-ABL1* y se denominan “células leucémicas”.

Translocación. Anomalía genética en la cual un fragmento de un cromosoma se desprende y se une 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; Cromosoma Philadelphia.

Trasplante de células madre. Vea Alotrasplante de células madre.

Trasplante de células madre de intensidad reducida. Tipo de alotrasplante. Como preparación para un trasplante de células madre de intensidad reducida (también denominado trasplante “no mieloablativo” de células madre), los pacientes reciben dosis menores de medicamentos quimioterapéuticos y/o de radioterapia, en comparación

con las empleadas para un alotrasplante estándar. La quimioterapia y la radioterapia no matan todas las células leucémicas. En vez de eso, las nuevas células inmunitarias que recibe el paciente durante el trasplante pueden atacar las células leucémicas. Este enfoque puede ser más seguro que un alotrasplante de células madre estándar, especialmente para pacientes mayores. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Más información

Para obtener información sobre las pautas diagnósticas y de tratamiento, visite:

El sitio web de la Red Europea de la Leucemia en 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.

El sitio web de la Red Nacional Integral del Cáncer en 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.

El sitio web de la Red Europea de la Leucemia, en www.leukemia-net.org, cuenta con información sobre los diferentes sistemas de puntuación del riesgo correspondientes a la leucemia mieloide crónica.

Sistema de puntuación del Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados: 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.

Sistemas de puntuación Sokal y Hasford (el Hasford también se denomina “Euro”): 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

Cayssials E, Guilhot F. Chronic myeloid leukemia: immunobiology and novel immunotherapeutic approaches. *BioDrugs*. 2017;31(3):143-149. doi:10.1007/s40259-017-0225-6.

Chopade P, Akard LP. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia over time in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;18(11):710-723. doi:10.1016/j.clml.2018.06.029.

Damrongwatanasuk R, Fradley MG. Cardiovascular complications of targeted therapies for chronic myeloid leukemia. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2017;19(4):24. doi:10.1007/s11936-017-0524-8.

Eskazan AE. Evolving treatment strategies in CML – moving from early and deep molecular responses to TKI discontinuation and treatment-free remission: is there a need for longer-term trial outcomes? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(8):1635-1638. doi:10.1111/bcp.13637.

Fanelli J. Conception and pregnancy in patients treated with TKIs for CML. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN-360)*. Publicada el 21 de enero de 2019. <https://jnccn360.org/cml/medical-literature/conception-and-pregnancy-in-patients-treated-with-tkis/>. Consultada el 12 de febrero de 2019.

Flynn KE, Atallah E. Quality of life and long-term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;11(2):80-85. doi:10.1007/s11899-016-0306-5.

Goldberg SL, Savona M, Mauro MJ. Considerations for successful treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;18(2):98-105. doi:10.1016/j.chml.2017.11.006.

Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016.127(4):392-399. doi:10/1182/blood-2015-06-648667.

Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2018;93:442-459.

Marcucci G. New drug may be a game changer for chronic myeloid leukemia. *Oncology Times*. June 2018;40(12)1,7-7. https://journals.lww.com/oncology-times/Fulltext/2018/06200/New_Drug_May_Be_a_Game_Changer_for_Chronic_Myeloid.2.aspx. Consultada el 4 de marzo de 2019.

Massimino M, Stella S, Tirro E, et al. Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Molecular Cancer*. 2018;17:56. doi:10.1186/s12943-018-0805-1.

National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia*. Versión 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Consultada el 25 de enero de 2019.

National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. En: *NCCN Guidelines for Patients 2018*. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cml/>. Consultada el 25 de enero de 2019.

Naveen P. Adolescents & young adults with chronic myeloid leukemia. *Oncology Times*. 2017;39(10):25-26. doi:10.1097/01.COT.0000520172.33444.4e.

Nilotinib approved to treat children with rare form of leukemia [Actualizaciones de la FDA]. *Oncology Times*. 20 de abril del 2018; 40(8):44-45. doi:10.1097/01.COT.0000532461.02444.c3.

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015*. Basado en la presentación de datos SEER de noviembre de 2017, publicado en el sitio web de SEER en abril de 2018. National Institutes of Health; National Cancer Institute. Bethesda, MD; National Institutes of Health; National Cancer Institute; 2018. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Consultada el 1 de febrero de 2019.

Rea D. Treatment-free remission: a new goal for all chronic phase (CP)-CML patients. *HemaSphere*. EHA 23 Educational Updates in Hematology Book. 2018; 2(S2):60-62. https://journals.lww.com/hemasphere/Citation/2018/06002/Treatment_free_remission_A_new_goal_for_all_24.aspx.

Rea D, Ame S, Berger M, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018;124(14):2956-2963. doi:10.1002/cncr.31411.

Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *International Journal of Hematology*. 2018;108(4):355-364. doi:10.1007/s12185-017-2295-0.

Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2018;144(5):945-954. doi:10.1007/s00432-018-2604-x.

Saglio G, Sharf G, Almeida A, et al. Considerations for treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: a joint patient-physician perspective. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;18(6):375-379. doi:10.1016/j.clml.2018.04.005.

Talati C, Pinilla-Ibarz J. Resistance in chronic myeloid leukemia: definitions and novel therapeutic agents. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(2):154-161. doi:10.1097/MOH.0000000000000403.

Zhang Y, Yangqiu L. T cell receptor-engineered T cells for leukemia immunotherapy. *Cancer Cell International*. 2019;19:2. doi:10.1186/s12935-018-0720-y.



Para obtener apoyo,
pida ayuda a nuestros

ESPECIALISTAS EN INFORMACIÓN

El equipo de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma está compuesto por trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud 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).

- Apoyo personalizado e información sobre los tipos de cáncer de la sangre
- Orientación sobre las preguntas que puede hacerle a su médico
- Información sobre los recursos de ayuda económica para pacientes
- Búsquedas personalizadas de ensayos clínicos



**Comuníquese con nosotros al
800-955-4572 o en
[www.LLS.org/
especialistas](http://www.LLS.org/especialistas)**

(puede solicitar los servicios de un intérprete)



Para obtener más información,
comuníquese con nuestros
Especialistas en Información al
800.955.4572 (se ofrecen servicios
de interpretación a pedido)

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma, y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Para obtener más información, visite www.LLS.org/espanol.

**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**
