

Colección **Guías Distinguidas**

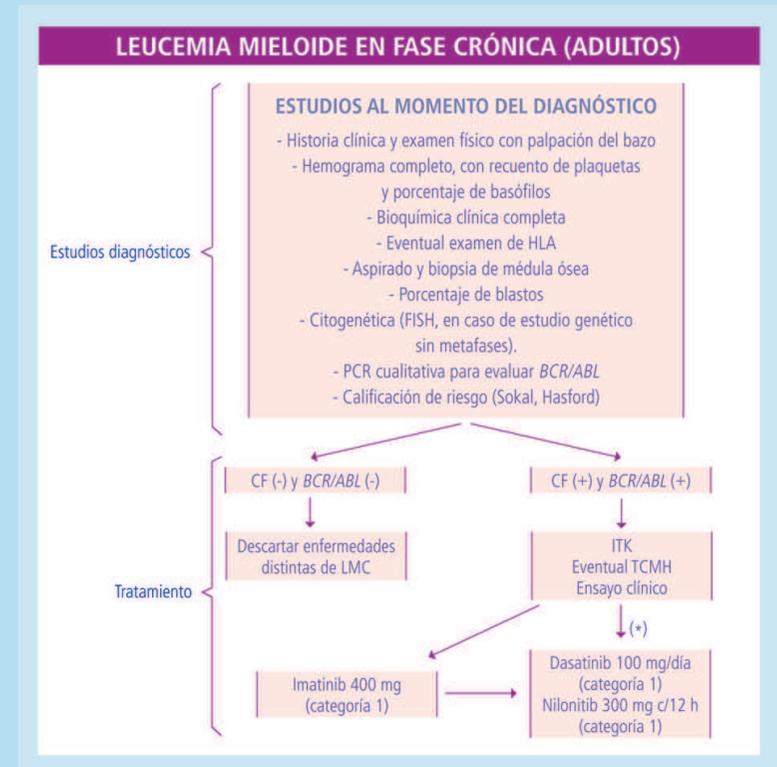
Serie **Oncohematología**

Vol 1 N° 2, diciembre 2013

# Leucemia Mieloide Crónica



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



## Introducción

Fuente: Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 205, 2013

Coordinadoras: Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

Institución: Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica que se origina a partir de la translocación entre los cromosomas 9 y 22, con la producción del cromosoma Filadelfia. El gen de fusión resultante (*BCR-ABL*) se asocia con la desregulación de la actividad de las quinasas intracelulares y permite la aparición de la LMC.

La enfermedad se presenta en tres fases (crónica, acelerada o crisis blástica) y, en ausencia de un enfoque terapéutico apropiado, se correlaciona con una media de supervivencia de 4 años. Sin embargo, el pronóstico ha mejorado significativamente a partir del mejor conocimiento de la biología de la LMC, así como de los tratamientos moleculares dirigidos con inhibidores de la tirosinquinasa (ITK). La aparición del primero de estos fármacos (imatinib) motivó modificaciones en el seguimiento de los pacientes con LMC; la posterior necesidad de optimizar la eficacia terapéutica facilitó la aparición de nuevas formulaciones con objetivos más avanzados, como el dasatinib.

Las instituciones como el *National Institute for Health and Care Excellence*, la *National Comprehensive Cancer Network* o la *European Leukemia Net* han elaborado normativas para el tratamiento de estos pacientes, con recomendaciones homogéneas para la utilización de los nuevos fármacos, que se vinculan con altos costos relacionados con la terapia y la monitorización. En Argentina se encuentran disponibles distintos ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib); la Sociedad Argentina de Hematología ha efectuado una revisión de las recomendaciones recientes para unificar los criterios de tratamiento de los pacientes con LMC y permitir, de esa forma, el acceso de todos los pacientes a los mismos recursos y a una evolución más favorable.

## Definiciones y Escalas en la Leucemia Mieloide Crónica

Fuente: Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 206-210, 2013

Coordinadoras: Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

Institución: Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

### Fases de la leucemia mieloide crónica

La fase crónica de la LMC se caracteriza por anorexia, astenia, pérdida ponderal y hepatomegalia o esplenomegalia, si bien los pacientes pueden permanecer asintomáticos. En el laboratorio se describe leucocitosis con neutrofilia y aparición en sangre periférica de precursores mieloides y blastos (1% a 3%), eosinofilia y basofilia.

El recuento de plaquetas es normal o elevado, con reducción o ausencia de fosfatasa alcalina leucocitaria. Se describe elevación tanto de la uricemia como de los niveles de lactato deshidrogenasa. En la médula ósea, en estos enfermos se observa hiper celularidad con hiperplasia de la serie leucopoyética, predominio de mielocitos y metamielocitos y escasa proporción de blastos (menos del 2%) y del recuento de promielocitos y blastos (inferior a 10% de la celularidad total). Se define como fase crónica temprana aquella con menos de 12 meses a partir del diagnóstico, con ausencia de tratamiento (excepto hidroxiurea).

En cambio, la fase acelerada se vincula con sudor nocturno, dolores óseos, fiebre y esplenomegalia progresiva. En el laboratorio se reconocen anemia, plaquetopenia y leucocitosis, así como un recuento de blastos circulantes del 10% al 19% y basofilia > 20%. La médula ósea es hiper celular, con una proporción de blastos semejante a la informada en sangre periférica.

En los pacientes en crisis blástica, el recuento de blastos no resulta menor al 20%, ya sea en sangre periférica, en médula ósea o en ambas. Del mismo modo, se describe proliferación extramedular de estas células, así como la formación de grupos de blastos a nivel medular. Se reconocen distintos fenotipos blásticos, de los cuales el mieloide es el más frecuente (60%), mientras que el linfoide se relaciona con mejor pronóstico.

### Estudio citogenético

Este estudio se relaciona con elevada especificidad y baja sensibilidad. Se recomienda su aplicación cuando se efectúa el diagnóstico de LMC y hasta lograr la respuesta citogenética completa (RCC). Mediante este recurso, se detecta en el 95% de los aspirados de médula ósea la translocación (9;22)(q34;q11), mientras que en el 5% restante se verifican variantes de la translocación convencional (cromosoma Filadelfia críptico). La lectura de 20 metafases es suficiente cuando se observa el cromosoma Filadelfia (Phi+) y el estudio se lleva a cabo con fines diagnósticos. En cambio, en pacientes con cariotipo normal o con un número insuficiente de metafases, se recomienda completar la evaluación con otros métodos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH).

En relación con los estudios citogenéticos de seguimiento, se admite la necesidad de analizar entre 20 y 25 metafases para estimar la respuesta al tratamiento. Se acota que el clon celular Filadelfia positivo puede adquirir nuevas anomalías citogenéticas en el marco de la evolución clonal; sobresalen por su prevalencia la trisomía 8 (35% de los casos) y la presencia de doble cromosoma Filadelfia (30%).

### Escalas de riesgo

Estos sistemas de puntuación son apropiados para definir el riesgo en forma previa a la terapia, así como para estimar el pronóstico. Los pacientes se estratifican como sujetos de riesgo bajo, moderado o elevado; a tal fin, se consideran como variables de relevancia la edad, el bazo, el recuento de plaquetas y de blastos (estudio de Sokal), a los que se agregaron posteriormente los eosinófilos y basófilos (estudio de Hasford).

### Resistencia al tratamiento

Se describen tanto la resistencia primaria o intrínseca (imposibilidad para alcanzar respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa o respuesta molecular mayor en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico) o bien secundaria o adquirida (pérdida de la respuesta después de haberla alcanzado, no atribuible a la suspensión de los inhibidores de la tirosinquinasa [ITK]).

## Criterios de respuesta en la fase crónica

### Respuesta hematológica

Respuesta hematológica completa:

Ausencia de signos y síntomas de LMC

Recuento de leucocitos inferior a  $10 \times 10^9$  células/l

Recuento de plaquetas menor de  $450 \times 10^9$  células/l

Porcentaje de basófilos inferior a 5%

Ausencia de células inmaduras, blastos, promielocitos o metamielocitos circulantes

Ausencia de esplenomegalia

Respuesta hematológica parcial: recuento normal de leucocitos con persistencia de esplenomegalia o células inmaduras o trombocitosis menores del 50%, en comparación con los niveles previos al tratamiento

Respuesta hematológica nula

### Respuesta citogenética

Respuesta completa	Respuesta citogenética mayor	0% de células Phi+
Respuesta parcial		1% a 35% de células Phi+
Respuesta menor		36% a 65% de células Phi+
Respuesta mínima		66% a 95% de células Phi+
Respuesta nula		96% a 100% de células Phi+

LMC: leucemia mieloide crónica.

### Respuesta molecular

<i>BCR-ABL / ABL</i>	Valor logarítmico	Respuesta molecular (RM)	Copias de gen <i>ABL</i> (*)
0.001% o indetectable	> 5.0 log	RM 5.0	$\geq 100\ 000$
0.0032% o indetectable	> 4.5 log	RM 4.5	$\geq 32\ 000$
0.01% o indetectable	> 4.0 log	RM 4.0	$\geq 10\ 000$
0.01% a 0.1%	> 3.0 log	RM mayor	
0.1% a 1%	> 2.0 log	RM menor	
1% a 10%	> 1.0 log	RM mínima	
Mayor del 10%	< 1.0 log	RM nula	

(\*) En las RM completas se debe considerar el número de copias del gen *ABL* para evitar los falsos negativos.

Los mecanismos de resistencia pueden ser dependientes o independientes del *BCR-ABL*. Se señala que las mutaciones puntuales (dependientes del *BCR-ABL*), al provocar sustituciones de aminoácidos en el dominio de la quinasa de la proteína *BCR-ABL*, representan el mecanismo más frecuente de resistencia a los ITK.

Mutaciones frecuentes del gen BCR-ABL y sensibilidad relativa a ITK <i>in vitro</i>				
Mutación	Localización	Sensibilidad/CI <sub>50</sub> con respecto a valores nativos		
		Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
T315I	Región de unión con el ATP	> 24.6	> 153.9	> 250.0
T315A	Región de unión con el ATP	Resistente	Resistente	Sensible
Y253F	Dominio P	13.4	9.6	1.8
Y253H	Dominio P	> 24.6	34.6	1.6
E255K	Dominio P	20.0	15.4	7.0
E255V	Dominio P	> 24.6	33.1	13.8
M351T	Dominio catalítico	3.4	1.2	1.4
G250E	Dominio P	5.2	3.7	2.3
F359V	Dominio catalítico	7.0	13.5	2.8
H396P	Dominio A	3.3	3.1	0.8
H396R	Dominio A	6.7	3.2	1.6

ITK: inhibidores de la tirosinquinasa; CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria del 50%; ATP: adenosín trifosfato.

## Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

Fuente: Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 211-214, 2013

Coordinadoras: Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

Institución: Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

### Conceptos generales

El tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica involucra la realización de un examen físico completo en el que se incluye la palpación del bazo, así como la determinación de parámetros bioquímicos y hematológicos (hemograma completo, con recuento de plaquetas y estimación de la proporción de basófilos). En el aspirado y biopsia de médula ósea se destaca la determinación de la presencia de blastos y la detección del cromosoma Filadelfia (Phi+) y del gen *BCR/ABL*. La ausencia de estos marcadores motiva el diagnóstico diferencial con otras afecciones. Tras la confirmación de la LMC, la terapia de primera elección consiste en la administración de inhibidores de la tirosinquinasa (ITK). El imatinib (400 mg/día) es el fármaco de primera línea, mientras que los ITK de segunda generación, como el dasatinib (100 mg/día) y el nilotinib, representan la segunda instancia. Sin embargo, el dasatinib y el nilotinib pueden considerarse como estrategias de primera elección en individuos con riesgo moderado o alto.

### Evaluación a los 3 meses

En pacientes con respuesta hematológica completa se recomienda la continuidad de la terapia con el ITK elegido en la misma dosis, con posterior control a los 6 meses del inicio del tratamiento. Ante niveles menores de respuesta hematológica se propone evaluar el cumplimiento terapéutico del paciente, así como la posibilidad de interacciones farmacológicas. Otros factores que deben definirse son la presencia de mutaciones y la evaluación citogenética de la médula ósea. Para estos pacientes se propone la administración de 600 a 800 mg/día de imatinib, o bien la indicación de 100 mg/día de dasatinib (o 400 mg de nilotinib cada 12 horas).

Son alternativas eventuales la evaluación de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la participación en ensayos clínicos o la rotación entre ITK de segunda generación.

### Evaluación a los 6 meses

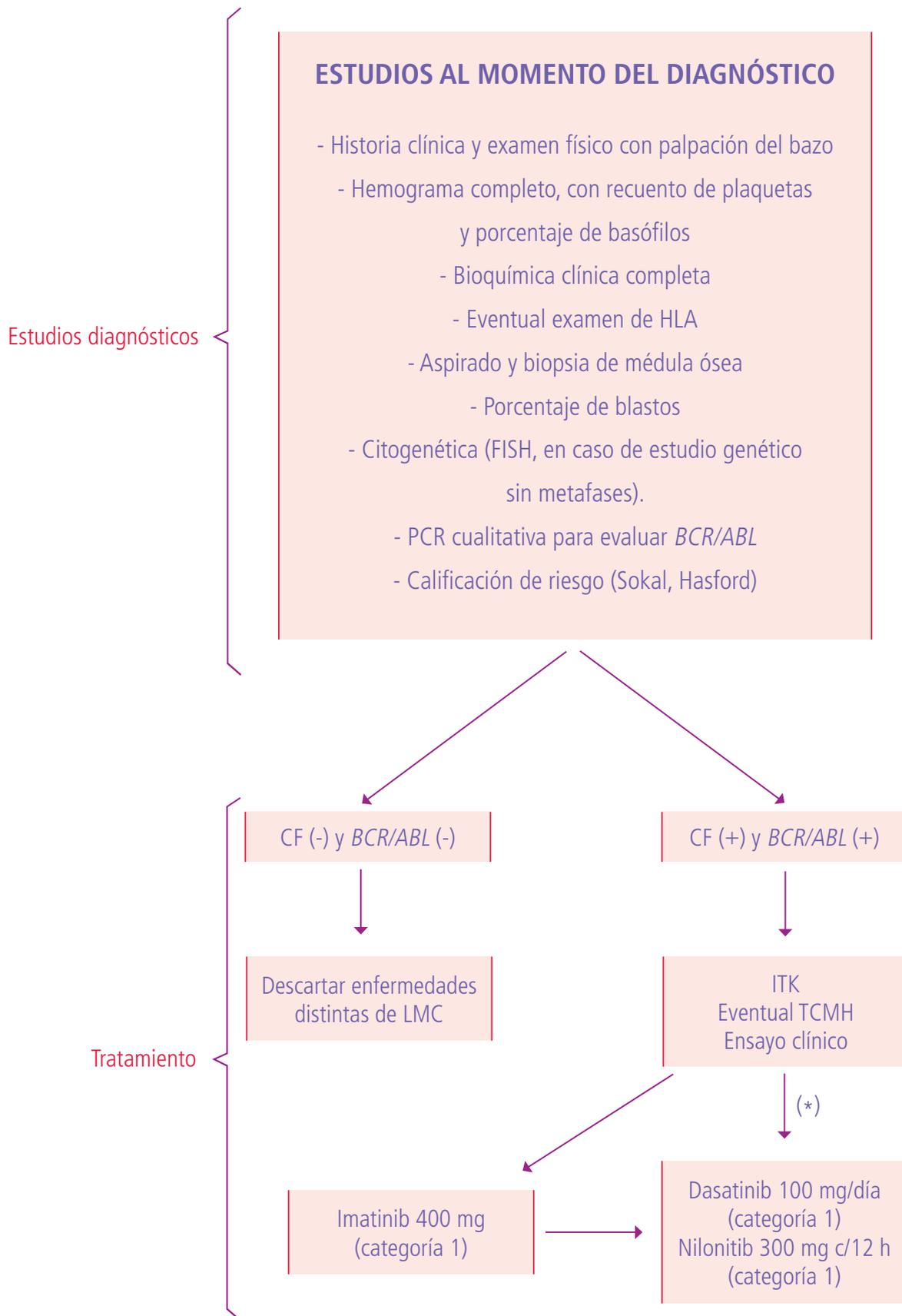
En individuos con respuesta citogenética parcial o completa se recomienda la continuidad de la terapia con ITK en la misma dosis, con posterior control a los 12 meses. En aquellos pacientes con menores niveles de respuesta citogenética es posible continuar con la dosis elegida de dasatinib o nilotinib, o bien incrementar la dosis de imatinib hasta un máximo de 800 mg/día, en función de la tolerancia.

En los pacientes con ausencia de respuesta citogenética se propone evaluar el cumplimiento terapéutico, las eventuales interacciones farmacológicas y la consideración de la pesquisa de mutaciones. Las alternativas terapéuticas incluyen el dasatinib (100 mg/día), el nilotinib (400 mg cada 12 horas), la evaluación para un eventual TCMH o la participación en ensayos clínicos. De acuerdo con datos de algunos estudios, el incremento de la dosis de imatinib hasta 800 mg/día podría no resultar una estrategia eficaz en individuos que nunca han logrado respuesta citogenética.

### Evaluación a los 12 y a los 18 meses

En los individuos con LMC que han alcanzado la respuesta citogenética completa a los 12 meses de tratamiento se considera apropiado mantener el tratamiento con ITK en la misma dosis hasta el siguiente control. En caso de respuesta citogenética parcial, la persistencia del tratamiento con dasatinib (100 mg/día) o nilotinib (400 mg cada 12 horas) es una opción apropiada. Puede proponerse el incremento de la dosis de imatinib hasta 800 mg/día o la rotación entre ITK de segunda generación. En cambio, tanto en sujetos con recaída citogenética como con respuesta citogenética menor o nula, tras evaluar el cumplimiento terapéutico o la presencia de eventuales interacciones farmacológicas o de mutaciones, se indica la terapia con 100 mg/día de dasatinib o 400 mg de nilotinib cada 12 horas. En estos pacientes con ausencia de respuesta citogenética completa a los 12 meses, se reitera la evaluación a los 18 meses; si se ha logrado respuesta completa, se propone continuar el tratamiento con el ITK elegido. En caso de verificarse recaída o respuesta parcial, se recomiendan los ITK de segunda generación, el TCMH o la participación en ensayos clínicos.

# LEUCEMIA MIELOIDE EN FASE CRÓNICA (ADULTOS)



(\*) Los pacientes de moderado/alto riesgo podrían beneficiarse con estos ITK como terapia de primera línea

FISH: fluorescencia con hibridación *in situ*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; CF: cromosoma Filadelfia; ITK: inhibidores de la tirosinquinasa; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas

## Monitorización de la Terapia de la Leucemia Mieloide Crónica

**Fuente:** Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 214-217, 2013

**Coordinadoras:** Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

**Institución:** Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

### Monitorización de los pacientes con leucemia mieloide crónica que reciben imatinib

Método diagnóstico	Inicial	Seguimiento	Otros contextos
Hemograma completo	Al momento del diagnóstico	Cada 2 semanas hasta alcanzar la RHC, luego mensual hasta el tercer mes. Trimestral desde entonces	Fracaso del tratamiento
Citogenético	Al momento del diagnóstico	A los 6 meses, luego semestral hasta alcanzar la RCC. A continuación, cada 12 meses cuando no es posible el seguimiento molecular regular	Fracaso o displasia <sup>1</sup> * Aumento de una unidad logarítmica en el recuento de transcritos <i>BCR/ABL</i> sin RMM
Fluorescencia con hibridación <i>in situ</i>			En caso de diagnóstico dudoso o ante problemas técnicos con pruebas citogenéticas
Molecular (PCR-TR)	Al momento del diagnóstico, para establecer el valor basal <sup>2</sup>	Al obtener la RCC, <sup>1</sup> luego cada 6 meses hasta lograr RMM; luego, en forma semestral	Aumento de transcritos <i>BCR/ABL</i> con pérdida de la RMM. Repetir cada 1 a 3 meses <sup>3</sup>
Molecular cualitativo por PCR (de baja sensibilidad)	Sólo al momento del diagnóstico	No se usa para seguimiento	En caso de diagnóstico dudoso o ante problemas técnicos con pruebas citogenéticas
Estudio de mutaciones			Fracaso, fase acelerada, crisis blástica, antes de cambio de terapia

RHC: respuesta hematológica completa; RCC: respuesta citológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

<sup>1</sup> opcional a 3 meses; <sup>2</sup> se recomienda PCR cualitativa; <sup>3</sup> se sugiere monitorización más frecuente ante ausencia de RMM a los 18 meses, pérdida de RMM o aumento de transcritos *BCR/ABL*.

\*Enmienda sugerida por la Doctora C. Pavlovsky sobre la guía original.

### Monitorización de los pacientes con LMC que reciben ITK de segunda generación como terapia de primera línea (recomendación de categoría 2A)

Método diagnóstico	Inicial	Seguimiento	Otros contextos
Hemograma completo	Al momento del diagnóstico	Cada 2 semanas hasta alcanzar la RHC, luego mensual hasta el tercer mes. Trimestral desde entonces	Sospecha de fracaso
Citogenético	Al momento del diagnóstico	A los 6 meses, luego semestral hasta alcanzar la RCC. A continuación, cada 12 meses cuando no es posible el seguimiento molecular regular	A los 3 meses (opcional) Sospecha de fracaso o displasia Incremento de transcritos <i>BCR/ABL</i> sin RMM <sup>1</sup>
Fluorescencia con hibridación <i>in situ</i>			En caso de diagnóstico dudoso o ante problemas técnicos con pruebas citogenéticas
Molecular (PCR-TR)	Al momento del diagnóstico, para establecer el valor basal <sup>2</sup>	Opcional a los 3 meses. Al obtener la RCC, luego cada 6 meses hasta lograr RMM	Aumento de transcritos <i>BCR/ABL</i> con RMM. Repetir cada 1 a 3 meses <sup>3</sup>
Molecular cualitativo por PCR	Al momento del diagnóstico		En caso de diagnóstico dudoso o ante problemas técnico con pruebas citogenéticas
Estudio de mutaciones			Fracaso, fase acelerada, crisis blástica, antes de cambio de terapia

RHC: respuesta hematológica completa; RCC: respuesta citológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

<sup>1</sup> opcional a los 3 meses, como marcador pronóstico; <sup>2</sup> a los 3 meses, como marcador de respuesta subóptima; <sup>3</sup> se sugiere monitorización más frecuente ante ausencia de RMM a los 18 meses, pérdida de RMM o aumento de transcritos *BCR/ABL*.

### Monitorización de los pacientes con LMC en pacientes en la segunda línea de tratamiento (recomendación de categoría 2A)

Método diagnóstico	Momento	Otros contextos
Hemograma completo	Cada 2 semanas hasta alcanzar la RHC, luego mensual hasta el tercer mes. A continuación, en forma trimestral	Sospecha de fracaso
Citogenético	A los 3 meses, luego trimestral hasta lograr la RCC. Si no es posible el seguimiento molecular regular, se repite cada 12 meses	Sospecha de displasia o fracaso. Incremento de una unidad logarítmica de transcritos <i>BCR/ABL</i> sin RMM
Fluorescencia con hibridación <i>in situ</i>		Ante problemas técnicos con las pruebas citogenéticas.
Molecular (PCR-TR)	Al lograr la RCC, luego cada 3 meses	Incremento de una unidad logarítmica de transcritos <i>BCR/ABL</i> con RMM. Repetir cada 1 a 3 meses
Molecular cualitativo por PCR		Ante problemas técnicos con las pruebas citogenéticas
Estudio de mutaciones		Fracaso, fase acelerada, crisis blástica, antes de cambio de terapia

RHC: respuesta hematológica completa; RCC: respuesta citológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

## Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en Estadio Avanzado o en Contextos Especiales

**Fuente:** Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 218-219, 2013

**Coordinadoras:** Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

**Institución:** Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

### Tratamiento de las formas avanzadas de leucemia mieloide crónica

Tanto en los individuos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada como en crisis blástica se recomienda la realización de pruebas citogenéticas en médula ósea, así como la citometría de flujo, la determinación de la mieloperoxidasa y el antígeno nuclear TdT, el sistema de histocompatibilidad HLA y el análisis mutacional.

En los pacientes con LMC en fase acelerada, se propone la participación en ensayos clínicos o bien el tratamiento con dasatinib (140 mg/día) o nilotinib (dos dosis diarias de 400 mg). En función de la respuesta, puede evaluarse a estos enfermos para un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ante el diagnóstico de crisis blástica, se recomienda la participación en ensayos clínicos o la indicación de quimioterapia de inducción similar al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (en pacientes con crisis blástica linfocítica) o mieloide aguda (en sujetos con crisis blástica mieloide), en asociación con inhibidores de la tirosinquinasa (ITK). En una segunda fase, se indica, de ser posible, el trasplante de células madre hematopoyéticas. Ante el fracaso de estas estrategias, se propone la participación en ensayos clínicos.

### LMC y embarazo

En aquellas mujeres en quienes la enfermedad se diagnostica durante la gestación, no se indica tratamiento cuando el recuento de leucocitos es inferior a  $100 \times 10^9$  células/l. Cuando el recuento plaquetario excede los  $500 \times 10^9$  elementos/l, se puede emplear aspirina o heparina de bajo peso molecular. En las pacientes en las que se recomienda tratamiento, se propone el control de los recuentos de leucocitos y plaquetas mediante

leucoféresis, con la posibilidad de continuar con esta estrategia en etapas posteriores del embarazo. En aquellas mujeres en las que se requiere terapia farmacológica en el segundo o tercer trimestre, se indica interferón alfa, dado que este producto no atraviesa la placenta. Se advierte que se desconoce si este enfoque es seguro durante la lactancia.

En cambio, cuando el embarazo tiene lugar en pacientes en tratamiento con ITK, se requiere su interrupción, en el marco del potencial riesgo de malformaciones congénitas. En mujeres con pérdida de la respuesta o progresión de la LMC, puede valorarse el reinicio del ITK en el segundo o tercer trimestre, en el contexto de la consideración de los riesgos fetales y maternos. En este sentido, el interferón alfa es un recurso alternativo en esas etapas de la gestación. Se recomienda la realización de recuentos hematológicos mensuales y de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de modo trimestral. Se reinicia el tratamiento con ITK en el puerperio inmediato, en función de los resultados de los estudios moleculares, con suspensión de la lactancia.

En las mujeres en edad fértil que reciben imatinib, se sugiere la utilización de métodos anticonceptivos, dado que el fármaco se ha asociado con malformaciones fetales y aborto espontáneo. No se dispone de datos para el dasatinib y el nilotinib, si bien se señala que el uso de estos fármacos en el embarazo o la lactancia requiere una evaluación inicial de los riesgos y beneficios maternos y fetales (categoría de riesgo D de la *Food and Drug Administration*).

### LMC en pacientes ancianos

Se destaca que los sujetos de edad avanzada pueden recibir el mismo tratamiento que los individuos jóvenes, con la posibilidad de acceder a resultados favorables similares con niveles aceptables de toxicidad. Se advierte la necesidad de una especial atención a las comorbilidades y al uso concomitante de otros fármacos.

## Enfoque de la Toxicidad por Inhibidores de la Tiroquinasa

Fuente: Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2013, Leucemia Mieloide Crónica: 220-225, 2013

Coordinadoras: Bengio R, Enrico A, Moiraghi B

Institución: Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, Argentina

### Mecanismo de acción de los inhibidores de la tiroquinasa

El imatinib y el nilotinib son inhibidores selectivos de la proteína *BCR/ABL*, la proteína KIT y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Su efecto sobre la *BCR/ABL* se observa tras la unión con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio con actividad de quinasa de la ABL. Por su parte, el dasatinib se caracteriza por su efecto inhibidor sobre múltiples quinasas y ejerce su actividad sobre la *BCR/ABL* al interactuar tanto con la conformación inactiva como con la variante activa de la ABL. Como consecuencia, los inhibidores de la tiroquinasa (ITK) impiden la fosforilación de residuos de tirosina de las quinasas vinculadas con la transducción de señales e inducen la apoptosis de las células portadoras del cromosoma Filadelfia. El dasatinib y el nilotinib se asocian con mayor potencia que el imatinib, en virtud de su unión más intensa con la *BCR/ABL*.

Farmacocinética de los ITQ			
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Efecto de los alimentos	Ninguno	Incrementan la disponibilidad de forma significativa	Ninguno
Metabolismo	Microsomal extenso	Oxidación e hidroxilación hepática + microsomal	Microsomal extenso
Excreción	Fecal (70%)	Fecal (93%)	Fecal (85%)
Vida media	18 horas	17 horas	3 a 4 horas

ITK: inhibidores de la tiroquinasa.

## Interacciones farmacológicas

A pesar de la incorporación de nuevos ITK al tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica, se admite que la mayor parte de la información disponible acerca de la farmacocinética, la seguridad y las interacciones corresponde al uso de imatinib. Por consiguiente, se destaca la importancia de la actualización permanente de los datos, así como la consideración de las nuevas observaciones de los programas de farmacovigilancia.

### Tratamiento de la toxicidad hematológica por imatinib

Anemia	- Suspender imatinib
Neutropenia grado 3 a 4 (recuento menor de $1 \times 10^9$ elementos/l)	- Si la recuperación tiene lugar dentro de los 7 días (neutrófilos $> 1.5 \times 10^9$ células/l, plaquetas $> 75 \times 10^9$ células/l o ambos), se reanuda la dosis original
Plaquetopenia grado 3 a 4 (recuento menor de $50 \times 10^9$ células/l)	- En caso de recurrencia (neutrófilos $< 1 \times 10^9$ células/l o plaquetas $< 50 \times 10^9$ células/l), se suspende el imatinib hasta lograr neutrófilos $> 1.5 \times 10^9$ células/l o plaquetas $> 75 \times 10^9$ células/l, con reducción posterior a 300 mg/día

Los factores de crecimiento pueden indicarse en combinación con el imatinib en sujetos con neutropenia resistente

Pese a la eficacia de la eritropoyetina en la anemia de grado 3 a 4, las normativas de diversas instituciones no fundamentan su uso en pacientes con neoplasias malignas mieloides

### Tratamiento de la toxicidad no hematológica por imatinib

Diarrea	Tratamiento sintomático
Edema	Diuréticos, tratamiento sintomático
Retención hídrica	Diuréticos; tratamiento sintomático; reducción, interrupción o suspensión permanente. Evaluar función ventricular mediante ecocardiograma
Síntomas digestivos	Ingerir con los alimentos y con gran volumen de agua
Calambres musculares	Suplementos de calcio. Agua tónica
Manifestaciones cutáneas	Corticoides locales o sistémicos. Reducción, interrupción o suspensión permanente

Toxicidad por nilotinib	
<i>Toxicidad hematológica</i>	
Anemia, neutropenia de grado 3 a 4 (recuento de neutrófilos < 1 x 10 <sup>9</sup> células/l) o trombocitopenia de grado 3 a 4 (plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> células/l) (*)	Se suspende la administración del fármaco. El nilotinib puede reanudarse con la dosis previa cuando se verifica recuperación dentro de las 2 semanas (neutrófilos > 1 x 10 <sup>9</sup> células/l, plaquetas > 50 x 10 <sup>9</sup> células/l o ambos). En caso de persistencia de bajos recuentos más allá de las 2 semanas, puede reducirse la dosis (300 o 400 mg, una vez al día), con la opción de titulación en aumento ante la normalización de los niveles de neutrófilos y plaquetas.

(\*) A diferencia de la quimioterapia convencional, la administración de nilotinib no provoca mucositis y, por ende, el riesgo de infecciones graves durante el tratamiento no es elevado, incluso ante eventos de neutropenia grave. Los factores de crecimiento pueden emplearse en caso de neutropenia persistente; en cambio, pese a la eficacia de la eritropoyetina en la anemia de grado 3 a 4, las normativas de diversas instituciones no fundamentan su uso en pacientes con neoplasias malignas mieloides.

<i>Toxicidad no hematológica</i>	
Prurito, eritema	Suele considerarse leve, si bien las formas graves pueden motivar la suspensión transitoria del tratamiento.
Náuseas, diarrea	Poco comunes. Los anti-diarreicos son útiles por períodos breves, sin necesidad de suspensión del nilotinib.
Cefalea	Frecuente, pero leve y de corta duración.

Otros: espasmos musculares, calambres, aumento de transaminasas, bilirrubina y lipasa, prolongación del intervalo QT

Toxicidad por dasatinib	
<i>Toxicidad hematológica</i>	
Anemia, neutropenia de grado 4 (recuento de neutrófilos < 0.5 x 10 <sup>9</sup> células/l) o trombocitopenia de grado 3 a 4 (plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> células/l) (*)	Suspender dasatinib y controlar los recuentos sanguíneos. Si la recuperación ocurre dentro de los 7 días (neutrófilos > 1 x 10 <sup>9</sup> células/l, plaquetas > 50 x 10 <sup>9</sup> células/l, o ambos), se reanuda la dosis original. Si los recuentos continúan bajos más allá de los 7 días (neutrófilos < 500 elementos/ $\mu$ l y plaquetas < 25 x 10 <sup>9</sup> células/l), se reduce un nivel de dosis.

(\*) Los factores de crecimiento pueden emplearse en caso de neutropenia resistente; en cambio, pese a la eficacia de la eritropoyetina en la anemia de grado 3 a 4, las normativas de diversas instituciones no fundamentan su uso en pacientes con neoplasias malignas mieloides.

<i>Toxicidad no hematológica</i>	
Retención hídrica, edema, serositis	Diuréticos, tratamiento sintomático, corticoides por períodos breves en casos significativos.
Malestar digestivo	Ingerir dasatinib con alimentos y un vaso grande con agua.
Otros: cefalea, diarrea, eritema cutáneo	

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Guías Distinguidas (GD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos de GD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de GD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2013. Colección Guías Distinguidas, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.