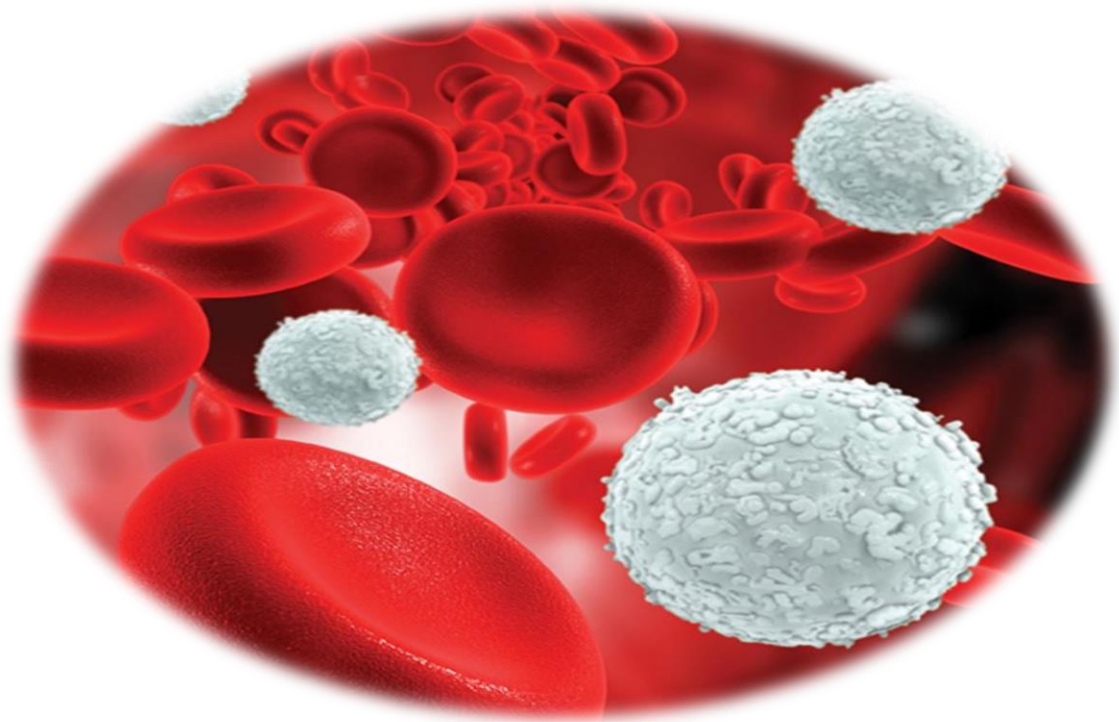




## FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA



María Liñán Álvarez  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla



# FARMACOTERAPIA DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Trabajo Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

Grado en Farmacia

Universidad de Sevilla

**Alumna:** María Liñán Álvarez

**Tutor:** Miguel López Lázaro

Departamento de Farmacología.

Sevilla, septiembre de 2022

*Imagen de portada tomada del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez de Tavares (INCART, 2022).*

## RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales caracterizada por una proliferación descontrolada de células sanguíneas de tipo mieloide en diversos estadios de maduración. Es más común en adultos, representa entre el 15-20% de todas las leucemias, y tiene una incidencia de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes. La LMC es producida por el oncogén BCR-ABL1, resultado de la translocación entre el gen ABL1 del cromosoma 9 y el gen BCR del cromosoma 22, formando el cromosoma Filadelfia (Ph) presente en todos los pacientes con LMC. Este oncogén codifica la proteína anormal BCR-ABL, que tiene actividad tirosina cinasa y es responsable de la proliferación incontrolada de células mieloides en la médula ósea. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento farmacológico y terapias empleadas en la actualidad en las distintas fases de la LMC, además de realizar una revisión de los nuevos fármacos en ensayos clínicos. El tratamiento actual se basa principalmente en la terapia dirigida con fármacos inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), dejando en un segundo plano el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia que se utilizaban antes de la aparición de los ITC. Imatinib fue el primer ITC que se descubrió y marcó un antes y un después en la supervivencia de pacientes con LMC. Actualmente imatinib sigue siendo el tratamiento de primera línea en la fase crónica de la enfermedad, pero debido a su uso continuado y a la aparición de resistencias provocadas por las mutaciones del oncogén BCR-ABL1, se usan como tratamiento de segunda línea otros ITC de segunda y tercera generación como Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib y Asciminib. En fases más avanzadas de la leucemia suele emplearse el trasplante de células madre sanguíneas o infusión de linfocitos en casos en los que el paciente no responda a tratamientos con ITC, y la radioterapia o cirugía en casos en los que el bazo esté agrandado. Los ensayos clínicos actuales se centran en la búsqueda de nuevos ITC que inhiban el oncogén BCR-ABL1 por vías diferentes a los ya comercializados, y en la evaluación de combinaciones de fármacos ya existentes.

**Palabras clave:** Leucemia Mieloide Crónica, cromosoma Filadelfia, Inhibidores de la Tirosina Cinasa, Imatinib, BCR-ABL1.

## ÍNCIDE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER. ....	3
1.2. CONCEPTO DE LEUCEMIA Y CLASIFICACIÓN.....	4
1.3. GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.....	6
1.3.1. Etiología. ....	7
1.3.2. Epidemiología. ....	8
1.3.3. Manifestaciones clínicas.....	8
1.3.4. Datos de laboratorio y pruebas diagnósticas.....	9
1.3.5. Diagnóstico diferencial.....	12
<b>2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN</b> .....	12
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	13
<b>4. RESULTADOS</b> .....	13
4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	13
4.1.1. Quimioterapia clásica.....	14
4.1.2. Inmunoterapia.....	19
4.1.3. Terapia dirigida.....	20
4.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	26
4.2.1. Trasplante de células madre .....	26
4.2.2. Infusión de linfocitos de un donante .....	27
4.2.3. Radioterapia.....	27
4.2.4. Cirugía.....	28
4.3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.....	28
4.4. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS...	34
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	36
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	37
<b>8. ABREVIATURAS</b> .....	41

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER.

A pesar de que el cáncer puede surgir en casi cualquier tipo de tejido del cuerpo y ocasiona diversas enfermedades, algo es común a todos los cánceres: las células cancerosas se dividen de manera incontrolada y acaban generando masas de células que interfieren con funciones vitales del organismo (Stanfield, 2011).

Existen muchos tipos de cáncer. El cáncer se puede desarrollar en cualquier parte del cuerpo y se denomina según la parte del cuerpo en el que se origina. Existen dos categorías principales de cáncer:

- **Los cánceres hematológicos** son tipos de cáncer en las células sanguíneas, como es el caso de la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple.

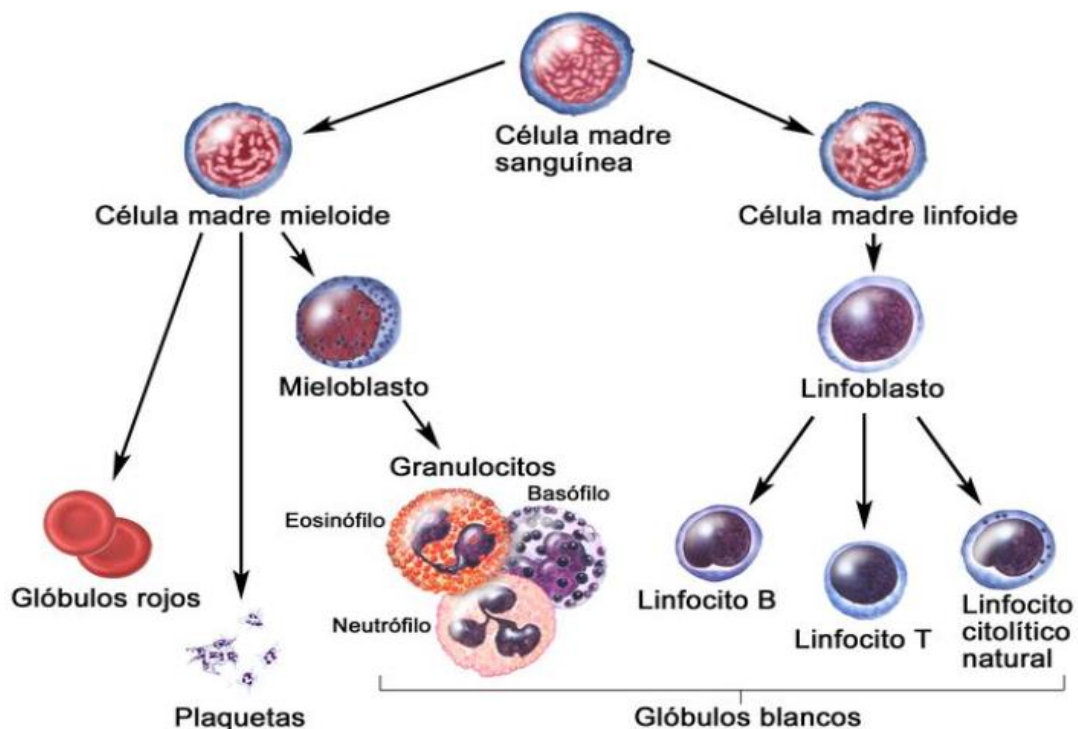
- Los **cánceres de tumor sólido** son aquellos tipos que se desarrollan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo. Los tipos más comunes de cáncer con tumor sólido son el de mama, próstata, pulmón y el colorrectal (American Cancer Society, 2018).

El cáncer es una enfermedad genética. Los cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, en especial, cómo se forman y multiplican, causan el cáncer. Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer suelen afectar a tres tipos principales de genes: protooncogén, gen supresor de tumores y gen de reparación de ADN. Los protooncogenes participan en la formación y multiplicación normal de las células. Pero cuando hay ciertos cambios en estos genes o hay más actividad de la normal, podrían convertirse en genes que causan cáncer, llamados oncogenes. Esto hace que las células se multipliquen y sobrevivan en casos en los que no deberían. Los genes supresores tumorales también controlan la formación y multiplicación de las células. Las células con ciertos cambios en los genes supresores tumorales podrían multiplicarse sin control. Los genes de reparación de ADN restauran el ADN dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a presentar más mutaciones en otros genes y cambios en los cromosomas. La acumulación de mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores de ADN produciría la transformación de una célula normal en una célula cancerosa (National Cancer Institute, 2022). Las mutaciones pueden tener lugar espontáneamente o pueden estar inducidas por sustancias llamadas mutágenos. Para librar al organismo del cáncer, estas células mutadas deben ser eliminadas. La mayoría de estrategias terapéuticas, incluyendo la radioterapia y la quimioterapia, están dirigidas a diferentes fases de la rápida división celular (Stanfield, 2011).

## 1.2. CONCEPTO DE LEUCEMIA Y CLASIFICACIÓN.

Las leucemias son un grupo de enfermedades malignas del sistema hematopoyético y que afectan a la médula ósea y a ganglios linfáticos. Se caracterizan principalmente por la proliferación incontrolada de células de origen hematopoyético como son los leucocitos y sus precursores (Martínez, 2001).

Los leucocitos en el adulto se originan en la médula ósea a partir de las células primitivas pluripotenciales hematopoyéticas (Figura 1). Estas células conocidas también como células madre hematopoyéticas o células progenitoras comunes, constituyen las células madre de todas las líneas principales de leucocitos, las líneas mielocítica y linfocítica.



**Figura 1.** Evolución de una célula sanguínea. Una célula madre sanguínea pasa por varias etapas hasta convertirse en un glóbulo rojo, una plaqueta o un glóbulo blanco (NIH, 2022).

Los distintos tipos de leucocitos se originan normalmente en la médula ósea bajo la influencia de ciertas glucoproteínas. Los linfocitos se producen además en otros órganos linfógenos, entre ellos, los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, las amígdalas y placas de Peyer intestinales. Los leucocitos formados en la médula ósea, sobre todo los granulocitos, se almacenan dentro de la médula hasta que son necesarios en el sistema circulatorio.

Las neoplasias del sistema leucocitario originan un cuadro clínico conocido como leucemia. Si el cáncer es de médula ósea y sólo se afectan los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), la leucemia se denomina mieloide; sin embargo, si afecta a los linfocitos, se denomina leucemia linfoide. La gravedad de la situación estriba en que los leucocitos que se producen en las leucemias son células anormales carentes de función. Además, la acumulación de estas células interfiere en el funcionamiento de las células sanas. Las células neoplásicas consumen y agotan gran cantidad de substratos metabólicos y energía en su rápido crecimiento y multiplicación. Ante esta demanda, la médula ósea disminuye la producción de glóbulos rojos y plaquetas, provocando problemas en el transporte de gases y coagulación sanguínea (Hidalgo, 2001).

La causa de las leucemias es desconocida, sin embargo, existen una serie de factores predisponentes que se relacionan con dicha enfermedad. Estos factores se resumen en la siguiente (Tabla 1):

Anomalías/predisposiciones genéticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Down.</li> <li>- Anemia de Fanconi.</li> <li>- Síndrome de Bloom.</li> <li>- Síndrome de Wiskott-Aldrich.</li> <li>- Síndrome de Klinefelter.</li> </ul>
Radiaciones ionizantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiación Terapéutica.</li> <li>- Radiación Atómica.</li> </ul>
Sustancias químicas y fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benceno.</li> <li>- P32 (radioisótopo del fósforo).</li> <li>- Agentes quimioterapéuticos alquilantes.</li> <li>- Agentes inmunosupresores.</li> <li>- Cloramfenicol.</li> <li>- Fenilbutazona.</li> </ul>
Etiología vírica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus de las leucemias de células T humanas.</li> </ul>
Hipoplasia medular	

**Tabla 1.** Factores predisponentes de las leucemias (Martínez, 2001).

Como hemos mencionado anteriormente, las leucemias son enfermedades del sistema hematopoyético que comprometen seriamente a la médula ósea y a los ganglios linfáticos. En un principio, se produce un acumulo de un gran número de células en su lugar de origen

(granulocitos en la médula ósea y linfocitos en los ganglios linfáticos). Posteriormente, estas células se infiltran en los órganos hematopoyéticos produciendo un aumento del tamaño de los mismos (esplenomegalia y hepatomegalia). A medida que el número de células neoplásicas aumenta, la concentración de células normales disminuye ya que la proliferación de un tipo de células suele interferir en la formación normal de las otras series celulares hematopoyéticas. Debido a esto se produce la liberación de células inmaduras y citopenias (anemias, trombocitopenias y leucopenias). Esta inmadurez de los leucocitos produce una disminución de la efectividad del sistema inmune y como consecuencia aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Conforme avanza la enfermedad, las células normales van desapareciendo progresivamente, prevaleciendo las células leucémicas. Además de los órganos hematopoyéticos, estas células leucémicas pueden invadir cualquier otro tejido corporal como el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, testículos, piel, encías, etc. Por tanto, las manifestaciones clínicas de las leucemias van a ser consecuencia del fracaso medular, de la infiltración de órganos y de tejidos y de anomalías inmunológicas (Martínez, 2001).

Existen muchas leucemias muy diferentes en su origen, forma de evolucionar, tratamiento y pronóstico. Todo esto dependerá del tipo de células que se hayan afectado, de las posibles alteraciones moleculares y/o genéticas que pueda presentar la célula (Aeec, 2022). Las leucemias pueden clasificarse según el grado de diferenciación celular en leucemias agudas y leucemias crónicas. Las leucemias agudas son usualmente invasivas y la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación, por lo que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos), son de evolución rápida y con desenlace fatal para el paciente sin tratamiento. En las leucemias crónicas las células malignas conservan cierta capacidad de diferenciación por lo que este tipo de leucemia es menos invasiva y de evolución lenta y prolongada en el tiempo. Las leucemias agudas y crónicas pueden clasificarse a su vez, según la estirpe celular proliferante, en linfoides y mieloides. Por tanto, existen leucemias mieloides agudas (LMA) y leucemias linfoides agudas (LLA), así como leucemias mieloides crónicas (LMC) y leucemias linfoides crónicas (LLC) (Hernández y García, 2017).

### **1.3. GENERALIDADES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.**

La leucemia mieloide crónica, también conocida como leucemia mielógena crónica, es un tipo de cáncer que se inicia en las células hematopoyéticas de la médula ósea y que invade la sangre. Aproximadamente el 10% de las leucemias son de este tipo (American Cancer Society, 2018).

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal, que resulta en un aumento anormal del número de células mieloides, en diversos estadios de maduración, las cuales se



acumulan tanto en la médula ósea como en la circulación sanguínea (Avilés-Vázquez et al., 2013). Clínicamente se divide en tres fases: crónica, acelerada y blástica.

### **1) Fase crónica.**

Es la primera fase y en la que se encuentran la mayoría de pacientes, es una fase crónica o estable, que puede resultar asintomática y durar de tres a cinco años. Durante la fase crónica, las células leucémicas conservan la capacidad para diferenciarse normalmente, encontrándose un espectro completo de células mieloides, con menos del 5% de blastos dentro del total de leucocitos.

### **2) Fase acelerada.**

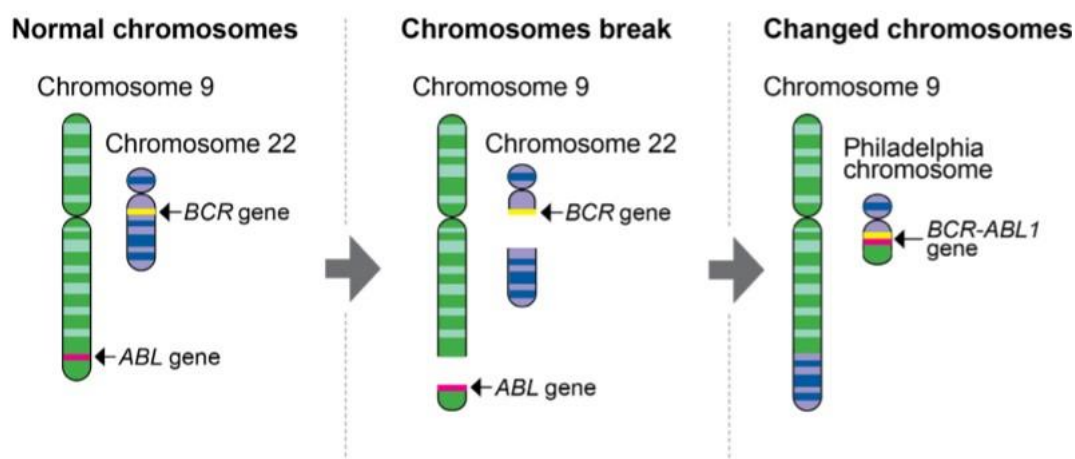
La fase acelerada se caracteriza por un incremento de la frecuencia de blastos (5-30%) en sangre periférica y médula ósea.

### **3) Fase blástica.**

Finalmente, la transición a la crisis blástica se acompaña de la pérdida de la capacidad de maduración terminal de la clona maligna, lo que clínicamente resulta en más del 30% de blastos en la médula ósea. Esta última es muy semejante a la leucemia aguda (Avilés-Vázquez et al., 2013).

## **1.3.1. Etiología.**

La leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo de las células progenitoras hematopoyéticas primitivas causado por la proteína cinasa de fusión derivada de una translocación recíproca entre el gen de la tirosina cinasa ABL1 en el cromosoma 9 y el gen BCR en el cromosoma 22. Esta translocación da como resultado la creación de un oncogén híbrido BCR-ABL1 en el cromosoma Filadelfia y la formación de una proteína BCR-ABL constitutivamente activa con actividad de tirosina cinasa mejorada en LMC (Figura 2) (Ismail et al., 2022). El gen BCR-ABL1 se expresa de forma ubicua y está regulado por la fosforilación mediada por la cinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1) o el homólogo de la proteína 2 del ciclo de división celular (CDC2). Por lo tanto, las mutaciones en CDK1/CDC2 pueden causar alteraciones en varias vías de señalización celular, lo que lleva a la pérdida de la regulación de la respuesta al daño del ADN y la apoptosis de las células, lo que contribuye a la condición cancerosa en pacientes con LMC (Ismail et al., 2022).



**Figura 2.** Cromosoma Philadelphia. El cromosoma Philadelphia está formado por una translocación entre partes del cromosoma 9 y 22. Contiene el gen fusionado anormal BCR-ABL1 (NCCN, 2022).

### 1.3.2. Epidemiología.

Constituye el 15-20% de los casos de leucemia en los adultos y se suelen diagnosticar 1-2 casos cada año por cada 100.000 habitantes. La edad media de presentación es de 60-65 años, con un leve predominio en los varones.

- La leucemia mieloide crónica supone el 15% de todas las leucemias.
- La incidencia es de 1,6 a 2 casos por 100.000 habitantes/año.
- Se ha encontrado que no hay cambios en esta incidencia entre los diferentes países donde se ha estudiado.
- Es una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad, pero la incidencia aumenta con el aumento de la edad, por lo que es una enfermedad más propia de adultos (AECC, 2022).

### 1.3.3. Manifestaciones clínicas.

Aproximadamente un 30% de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. La enfermedad se descubre incidentalmente cuando se realiza un hemograma para una evaluación médica. Los síntomas son de aparición gradual, y pueden incluir fatigabilidad fácil, debilidad, anorexia, malestar abdominal, pérdida de peso y sudoración excesiva.

Los síntomas menos frecuentes son los derivados del hipermetabolismo, como sudoración nocturna, intolerancia al calor, pérdida de peso, síntomas parecidos a los de un hipertiroidismo, artritis gotosa, priapismo, acúfenos o estupor, derivados de una leucostasia como consecuencia de una hiperleucocitosis; dolor del cuadrante superior izquierdo y hombro izquierdo como

consecuencia de un infarto esplénico; diabetes insípida; y urticaria como resultado de la liberación de histamina. Las señales físicas incluyen palidez, esplenomegalia y ablandamiento del esternón (Lichtman et al., 2005).

#### **1.3.4. Datos de laboratorio y pruebas diagnósticas.**

Actualmente no existen pruebas para la detección temprana de la LMC, ya que en la mayoría de los casos suelen detectarse con un análisis rutinario de sangre del paciente donde aparecen niveles anormalmente elevados de leucocitos.

Una vez el médico sospeche de un diagnóstico de LMC, debido tanto a los síntomas, como a la analítica del paciente, deberá confirmarlo mediante las siguientes pruebas, en las cuales se examinan tanto la sangre del paciente como la médula ósea (aspirado y biopsia):

- **Examen físico y antecedentes de salud:** el examen del paciente comienza teniendo en cuenta los antecedentes clínicos del paciente, tratamientos anteriores, hábitos de salud del paciente, así como un examen físico del paciente para detectar cualquier signo de enfermedad. En el caso de la LMC es un signo muy característico observar un bazo agrandado (NIH, 2022).
- **Hemograma con recuento sanguíneo completo:** a la mayoría de las personas se les diagnostica LMC a través de un análisis de sangre, antes de que presenten algún síntoma. Las personas con LMC tienen niveles elevados de glóbulos blancos (ASCO, 2022).

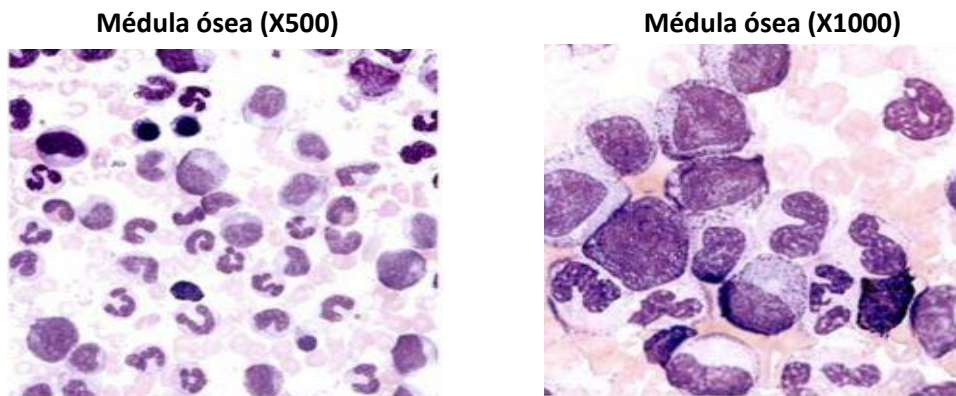
Este análisis conlleva un hemograma con recuento sanguíneo completo donde se determinan tanto el número como los diferentes tipos de células sanguíneas, así como la hemoglobina.

En los pacientes con LMC el recuento leucocitario está elevado, habitualmente por encima de 25.000/ $\mu$ l, y frecuentemente por encima de 100.000/ $\mu$ l. Hay granulocitos en todos los estadios de desarrollo, predominando los neutrófilos maduros y en banda. Se encuentra un aumento del recuento absoluto de basófilos en prácticamente todos los pacientes. El recuento de plaquetas es normal o está aumentado en el momento del diagnóstico, pero puede aumentar en el transcurso de la fase crónica. La concentración de hemoglobina se encuentra disminuida en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico (Lichtman et al., 2005).

- **Estudios bioquímicos de la sangre:** aunque estas pruebas no sirvan para diagnosticar leucemia, sí que pueden detectar posibles problemas hepáticos o renales provocados por la propagación de las células leucémicas o por los efectos secundarios de ciertos medicamentos (American Cancer Society, 2018).

Entre los diferentes análisis que pueden realizarse se encuentran el panel de lisis tumoral, donde se determinan parámetros como la creatinina, potasio, ácido úrico o fosfato, ya que éstos se encuentran alterados debido a los desechos liberados por las células muertas que se acumulan en el cuerpo y causan daño renal y alteraciones en los electrolitos (NCCN, 2021).

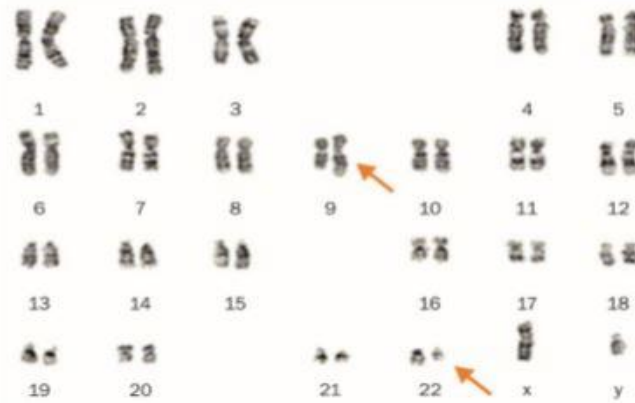
- **Biopsia y aspirado de médula ósea:** las características de este examen incluyen la celularidad, maduración y distribución de cada elemento hematopoyético, así como localización de blastos, evaluación de fibras reticulares y fibras colágenas y la presencia de hemosiderina. Los cambios morfológicos en cortes de biopsias teñidas generalmente con hematoxilina-eosina (Figura 3) y observadas al microscopio óptico se caracterizan por una hiper celularidad (>90%) con marcada proliferación granulocítica en todos sus estadios de maduración. La relación mieloide:eritroide es generalmente de 10-20:1 o más, y los neutrófilos maduros junto con los metamielocitos son los que predominan en la celularidad (Tovar-Bobadilla y Ortiz-Hidalgo, 2016).



**Figura 3.** Cortes de médula ósea observados a diferentes aumentos al microscopio. Relación mieloide:eritroide (M:E) aumentada  $\geq 10:1$  (Carr y Rodak, 2010).

- **Citometría de flujo:** método de laboratorio que mide la cantidad, el tamaño y la forma de las células, así como proteínas tales como BCR-ABL1 en la superficie de las mismas, característica de LMC. Este método puede usarse tanto en células de sangre periférica como en células de aspirado de médula ósea (NCCN, 2021).

- **Análisis citogenéticos o citogenética convencional:** también denominada determinación del cariotipo, consiste en el estudio de los cromosomas con un microscopio en muestras de sangre o médula ósea cultivadas en el laboratorio. Se realiza cuando las células comienzan a dividirse y están en fase de mitosis. Esta prueba busca el cromosoma anormal llamado cromosoma Filadelfia que se encuentra en las células leucémicas de pacientes con LMC (Figura 4).



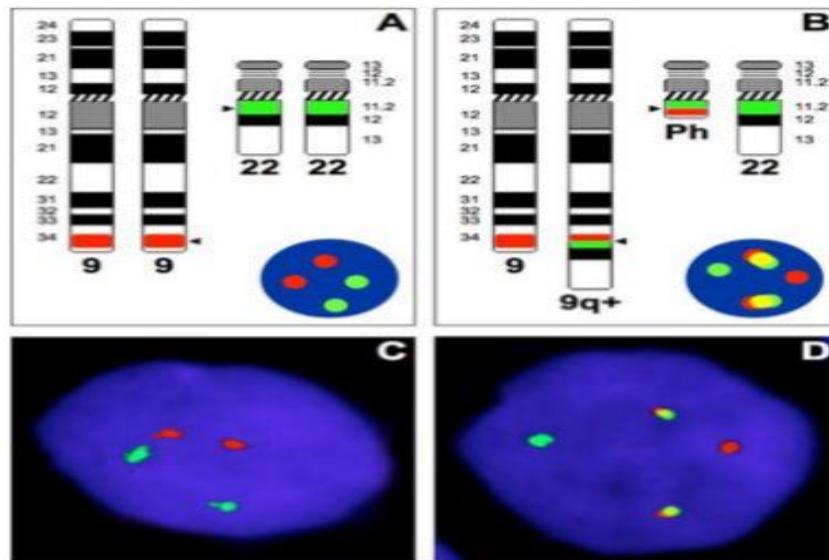
**Figura 4.** Cariotipo de un paciente varón con LMC (SEHH, 2020).

Este cromosoma tiene la apariencia de una versión más corta del cromosoma 22, ya que se debe a un intercambio de secciones (translocación) entre los cromosomas 9 y 22 (Figura 2) (American Cancer Society, 2018).

- **Hibridación fluorescente in situ (FISH):** es otra prueba donde se examinan los cromosomas del paciente. Para ello se utilizan tinciones fluorescentes especiales que se adhieren a ciertos genes o partes del cromosoma. Esta prueba se usa en la LMC para observar secciones específicas del gen BCR-ABL1 en los cromosomas (Figura 5). La ventaja de esta técnica frente a la citogenética convencional es que utiliza tanto muestras de sangre como de médula ósea sin necesidad de hacer primero un cultivo de las células, por lo que los resultados pueden estar disponibles más rápidamente (American Cancer Society, 2018).

- **Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (PCR-RT):** Es una PCR especial también denominada PCR en tiempo real o transcriptasa inversa, es la técnica más sensible en la actualidad. Es una prueba cuantitativa, la cual mide el número de células con el gen BCR-ABL1. Se realiza tanto para el diagnóstico inicial, como para monitorear la respuesta al tratamiento (NCCN, 2021).

- **Pruebas de mutación:** esta prueba busca detectar posibles mutaciones en el gen BCR-ABL1, que podrían ser resistentes a algunos tratamientos utilizados para la LMC, por lo tanto, esta prueba no sirve para diagnosticar la LMC, pero es muy importante ya que la presencia de estas mutaciones proporciona una orientación hacia el uso de distintos tratamientos (NCCN, 2021).



**Figura 5.** Hibridación “in situ” fluorescente (FISH) en LMC. (A) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula normal indicando las regiones de hibridación de las sondas ABL1 (rojo) y BCR (verde). (B) Ideograma de los cromosomas 9 y 22 de una célula Ph. (C y D) Micrografías al microscopio de fluorescencia de la FISH para BCR-ABL1 sobre una célula normal y una célula Ph, respectivamente (SEHH, 2020)

### 1.3.5. Diagnóstico diferencial.

Según la Organización mundial de la salud (OMS) dentro del grupo de las Neoplasias Mieloides proliferativas (NMP) se encuentra la LMC junto con otras como Mielofibrosis Primaria, Policitemia Vera y Trombocitemia Esencial. Estas neoplasias pueden presentarse como LMC, aunque son genéticamente diferentes. Para el diagnóstico de LMC se requiere la detección del cromosoma filadelfia y/o el gen fusión BCR-ABL1, debido a que ninguna de las otras NMP presentan este gen o el cromosoma filadelfia. Por tanto, ambas pruebas son clave para distinguirlas de la LMC (Tovar-Bobadilla y Ortiz-Hidalgo, 2016).

Existe otro tipo de leucemia que también posee el cromosoma filadelfia, esta es la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). Esto se debe a que el cromosoma filadelfia da como resultado el gen BCR-ABL1 que existe en tres isoformas principales, debido a diferentes puntos de ruptura en el cromosoma 22 en el gen BCR y codifica tres isoformas de proteínas quinasas aberrantes (p190, p210 y p230). De las cuales p190 es característica de la LLA y p210 característica de la LMC (Cerchione et al., 2021).

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.

El objetivo de este trabajo fue el realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las diferentes terapias y tratamientos que existen para la leucemia mieloide crónica, centrándose en la farmacología y farmacoterapia empleada en las distintas fases de esta enfermedad.

Como objetivo secundario, se recopiló información sobre nuevos fármacos en ensayos clínicos y perspectivas terapéuticas futuras para pacientes con este tipo de leucemia.

### **3. METODOLOGÍA.**

Para alcanzar los objetivos de este trabajo, se realizó una búsqueda de información en páginas webs oficiales de distintas organizaciones destinadas a la investigación del cáncer y la leucemia tales como: Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), American Cancer Society, Instituto Nacional del Cáncer (NIH), Asociación española contra el cáncer (AECC), Asociación de afectados por linfoma, mieloma y leucemia (AEAL), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y Sociedad española de hematología y hemoterapia (SEHH). También se realizó la búsqueda de artículos científicos en base de datos como Pubmed, Google académico y Science Direct.

Para la información actualizada sobre fármacos se utilizó las páginas webs oficiales de AEMPS, CIMA, Chemocare, EMA y Vademecum, así como libros de farmacología consultados en línea a través de la biblioteca de la Universidad de Sevilla. La información de fármacos en ensayos clínicos fue obtenida de la guía para profesionales para pautas de práctica clínica de NCCN en oncología, de la página oficial de la SEHH y de artículos científicos en Pubmed.

### **4. RESULTADOS.**

Para pacientes diagnosticados con LMC actualmente existen varios tipos de tratamientos estándar: quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, dosis altas de quimioterapia con células madre, infusión de linfocitos de un donante, radioterapia y cirugía. También se están probando nuevos tratamientos en ensayos clínicos.

La elección de un tratamiento u otro o la combinación de varios de ellos dependerá de factores como la edad, estado de salud del paciente, la fase de la enfermedad en la que se encuentre (crónica, acelerada o blástica), citogenética, si el paciente ha sido o no tratado previamente o se trata de una recidiva, etc.

#### **4. 1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

Dentro de las estrategias terapéuticas para contrarrestar o frenar el avance de la enfermedad se encuentra el uso de fármacos antineoplásicos, es decir, fármacos cuyo objetivo es actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular, con el fin de eliminar el crecimiento excesivo de las células cancerosa evitando la invasión y metástasis (Benedí y Gómez del río, 2006).

#### **4.1.1. Quimioterapia clásica.**

Aunque el término quimioterapia se refiere al uso de cualquier sustancia química usada para tratar una enfermedad, siempre se asocia a medicamentos para tratar el cáncer. En el caso de la quimioterapia clásica, tradicional o estándar es un tipo de tratamiento que usa fármacos que atacan a las células tumorales que crecen velozmente en diferentes fases del ciclo celular con el fin de interrumpir la multiplicación excesiva o eliminarlas por completo. Pero a pesar de ser este su objetivo, este tipo de fármacos no pueden diferenciar entre células sanas y células cancerosas, con lo cual causan numerosos efectos secundarios sobre células normales que crecen rápidamente como son las células de médula ósea, folículos pilosos, boca, tracto digestivo y órganos del sistema reproductor. Cada vez que se administra la quimioterapia, se intenta balancear la destrucción de las células cancerosas (para curar o controlar la enfermedad) y la preservación de las células normales (para aminorar los efectos secundarios). La mayoría de las células normales se recuperarán de los efectos de la quimio con el paso del tiempo. Por el contrario, las células cancerosas son células mutadas (no normales), y generalmente no se recuperan de los efectos de la quimio. Por esta razón, la quimio es eficaz para eliminar muchos tipos de células cancerosas.

Se le considera un tratamiento sistémico porque además de que su administración es por vía oral o vía intravenosa, estos fármacos llegan a través de la sangre a todo el cuerpo y pueden eliminar células tumorales que se hayan propagado lejos del tumor primario (American Cancer Society, 2018).

En el pasado la quimioterapia clásica era el principal tratamiento para tratar la LMC, pero hoy día se usa sólo para tratar la LMC cuando la terapia dirigida no surte efecto o como parte del trasplante de células madre. Los fármacos antineoplásicos usados en quimioterapia clásica para LMC son los siguientes:

- **Hidroxiurea (hidroxicarbamida).**

A este fármaco se le considera un antimetabolito, este tipo de fármacos son muy similares a las sustancias normales que intervienen en el metabolismo de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse. Los antimetabolitos algunos actúan en la fase S del ciclo celular, ya que interfieren en la síntesis de ADN y ARN; otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales. Su eficacia es máxima cuando la respuesta celular es rápida (López-Vega y Flórez, 2014). La hidroxiurea, también conocida como hidroxicarbamida, es un análogo estructural de



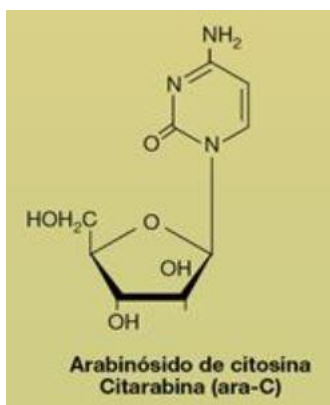
la urea. Aunque su mecanismo de acción no está totalmente establecido, varios estudios realizados en cultivos tisulares, en ratas y humanos, avalan la hipótesis de que hidroxurea posee la capacidad de inhibir selectivamente la enzima ribonucleótido reductasa causando una inhibición inmediata en la síntesis del ADN, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas (CIMA, 2022).

Se emplea en leucemia mieloide crónica y síndromes relacionados (en la fase de pretratamiento, cuando sea necesario obtener un rápido descenso de la leucocitosis y como tratamiento paliativo en casos resistentes o que no toleran otras alternativas terapéuticas) (CIMA, 2022). La hidroxurea es un comprimido que se toma por vía oral. Se puede usar de forma inicial, mientras se confirma el diagnóstico de LMC por medios moleculares o citogenéticos. A dosis iniciales de 30-50 mg/kg/día. Permite una rápida disminución de la leucocitosis, pero el tratamiento con inhibidores de BCR-ABL se debe realizar lo antes posible (SEHH, 2020). Como efectos secundarios comunes, el recuento bajo de células sanguíneas, los niveles de glóbulos blancos y rojos y de plaquetas pueden disminuir temporalmente. Esto causa un riesgo mayor de padecer una infección, anemia y/o hemorragias (CIMA, 2022).

- **Citarabina (Ara-C).**

También se encuentra dentro del grupo de fármacos considerados antimetabolitos, en este caso, análogos de las bases pirimidínicas, más concretamente análogo de la citosina. El arabinósido de citosina, citarabina o ara-C, es un nucleósido de citosina en el que el azúcar arabinosa sustituye a la ribosa; por la existencia de un grupo  $\beta$ -OH en posición 2', resulta análogo de la desoxicitidina (Figura 6) (López-Vega y Flórez, 2014). En el interior de la célula la desoxicitidina cinasa convierte la citarabina en citarabina trifosfato, que es el metabolito activo (ara-CTP). Aunque el mecanismo de acción no se conoce por completo, parece que el fármaco inhibe la ADN polimerasa. El ara-CTP compite con el sustrato fisiológico de esta enzima, el 5'-trifosfato de desoxicitidina, e inhibe la síntesis de ADN (fase S). El ara-CTP también actúa disminuyendo la velocidad de elongación de la cadena de ADN y puede inhibir también la transcriptasa inversa (CIMA, 2022).

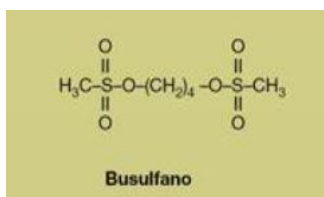
La citarabina se usa para tratar diferentes formas de leucemia, incluyendo las leucemias mieloide aguda y crónica y la leucemia linfocítica aguda. También se usa para tratar el linfoma, la leucemia meníngea y el linfoma meníngeo (cánceres que se encuentran en el tejido que recubre el cerebro y la médula espinal). Es un fármaco inyectable ya sea por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraventricular o intratecal. Los efectos secundarios son similares a los de hidroxurea (CIMA, 2022).



**Figura 6.** Estructura de fármaco análogo de pirimidinas, Citarabina. Imagen modificada de la fuente original (López-Vega y Flórez, 2014).

#### • Busulfán.

Se le considera agente alquilante bifuncional que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleófilos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN (Vademécum, 2022).



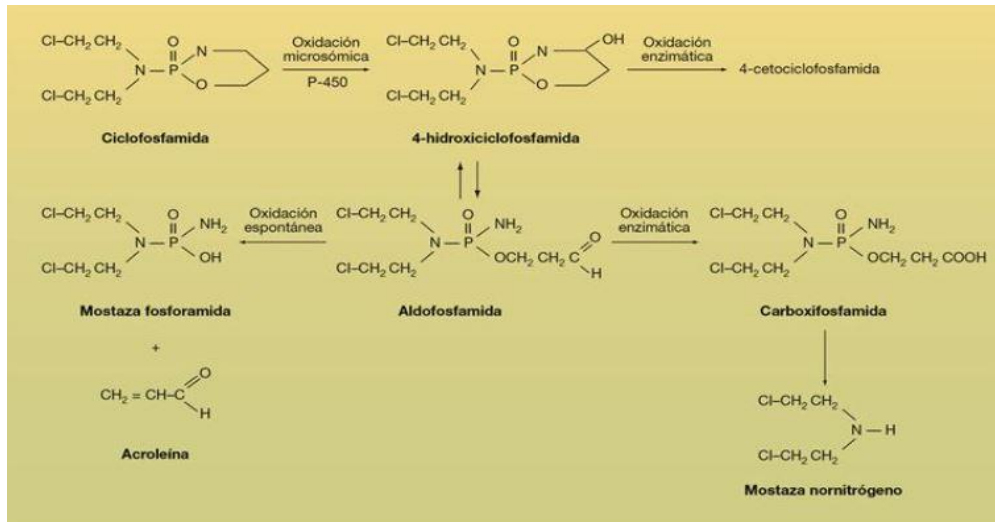
**Figura 7.** Estructura de agente alquilante, Busulfano. Imagen modificada de la fuente original (López-Vega y Flórez, 2014).

Se caracteriza por su acción específica sobre la médula ósea y más concretamente por la serie granulocítica, aunque puede afectar también a plaquetas en dosis altas. Se emplea en LMC, en la fase estable (López-Vega y Flórez, 2014). Es un fármaco que se administra tanto en forma de comprimidos como en inyectable, normalmente acompañado por otro antineoplásico como la ciclofosfamida o fludarabina. El busulfán es actualmente empleado en regímenes de acondicionamiento para trasplante alogénico de médula ósea (Chávez-González et al., 2009). Las reacciones adversas más comunes son las derivadas de la mielosupresión. Además, pueden aparecer náuseas, vómitos, infiltración y fibrosis pulmonar, alopecia, azoospermia y amenorrea, alteraciones cromosómicas y alopecia (López-Vega y Flórez, 2014).

#### • Ciclofosfamida.

Considerada agente alquilante bifuncional, se encuentra dentro del grupo de las mostazas nitrogenadas; la actividad de este grupo reside en la existencia del grupo bis-cloroetilamina,

unido a un nitrógeno trivalente. La ciclofosfamida es inerte por sí misma (profármaco), debido al grupo fosfamida cíclica que sustituye al grupo N-metilo, pero en el organismo es activada en el hígado por las enzimas hepáticas (oxidases mixtas) dando lugar a acroleína y fosforamida (metabolito activo) (Figura 8). La fosforamida es la mostaza que posee alta capacidad alquilante, forma puentes con la molécula de ADN impidiendo su replicación y causando la muerte celular, esta mostaza al ser electrófila, interacciona con las bases nucleófilas del ADN interviniendo en la fase S del ciclo celular (López-Vega y Flórez, 2014).



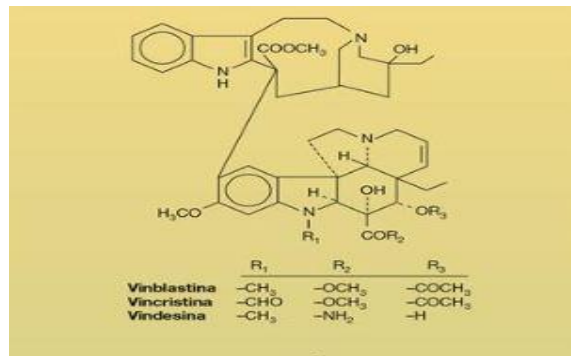
**Figura 8.** Metabolismo y activación de la ciclofosfamida (López-Vega y Flórez, 2014).

Es un fármaco de aplicación muy extensa, principalmente en poliquimioterapia demostrando su actividad en diversas neoplasias (leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas) e incluso forma parte en regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea. Puede administrarse tanto vía oral como intravenosa. Los efectos adversos principales que produce son mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos, cistitis hemorrágica debido a la acción de sus metabolitos (acroleína) sobre el epitelio de la vejiga (Benedí y Gómez del río, 2006).

• **Vincristina.**

Alcaloide vegetal de la planta *Vinca rosea L.*; su estructura posee dos anillos de estructura semejante, la vindolina y la catarantina, unidos por un puente de dos carbonos. Dentro de este grupo se encuentran también la vinblastina, la vindesina (análogo sintético) y la vinorelbina (análogo sintético). Las diferencias entre las moléculas de este grupo radican en la catarantina y aunque sutiles, le confiere a cada una un espectro antitumoral característico y propiedades farmacológicas diferentes (Figura 9). Su mecanismo de acción afecta a la mitosis celular por la unión o cristalización de proteínas tubulares críticas del huso mitótico, como tubulina, causando

con ello una detención de la división celular durante la metafase y la muerte celular (López-Vega y Flórez, 2014).



**Figura 9.** Estructura de los alcaloides de la Vinca. Imagen modificada de la fuente original (López-Vega y Flórez, 2014).

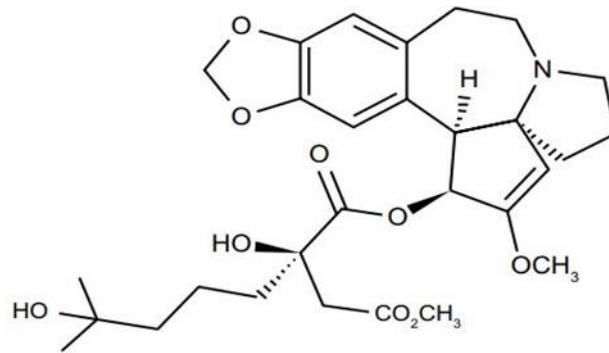
La vincristina es un fármaco inyectable, eficaz sólo o en combinación con otros antineoplásicos en leucemia aguda, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, mieloma múltiple, leucemias crónicas, cáncer tiroideo, tumores cerebrales. También se utiliza para tratar algunos trastornos en la sangre (Chemocare, 2022). Es un fármaco extremadamente tóxico, con un índice terapéutico bajo (Benedí y Gómez del río, 2006). Su reacción adversa más característica es la neurotoxicidad periférica provocando pérdida sensorial, parestesias, dificultad para caminar, marcha atáxica, estreñimiento (López-Vega y Flórez, 2014).

#### • Omacetaxina.

Omacetaxina es un análogo semisintético del alcaloide homoharringtonina, aislado de *Cephalotaxus harringtonia* (Cephalotaxaceae). El mepesuccinato de omacetaxina también se conoce como homoharringtonina (HHT) (Figura 10). Funciona como un inhibidor de la síntesis de proteínas, previniendo mecánicamente la unión del aminoacil-tRNA al sitio aceptor ribosómico y la formación de enlaces peptídicos en la etapa temprana de la elongación de la proteína. El mecanismo del efecto antileucémico del mepesuccinato de omacetaxina está relacionado principalmente con la inducción de la apoptosis en las células leucémicas (Chen y Li, 2014).

Es un medicamento de quimioterapia que fue aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica en fase crónica o acelerada, con resistencia y/o intolerancia a dos o más inhibidores de tirosina quinasa (Chemocare, 2022). También puede ser útil para algunos pacientes cuya leucemia mielóide crónica haya desarrollado la mutación T315I que evita que la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa sean eficaces (American Cancer

Society, 2018). Se administra por inyección subcutánea. Sus efectos secundarios más comunes son trombocitopenia, neutropenia, anemia, disminución del recuento de leucocitos, aumento del ácido úrico, infección, diarrea, reacciones en el lugar de la inyección, náuseas y fatiga (Chemocare, 2022).



**Figura 10.** Estructura química de omacetaxina (Chen y Li, 2014).

#### 4.1.2. Inmunoterapia.

Este tipo de tratamiento se basa en el uso de fármacos modificadores de la respuesta biológica. Estos fármacos estimulan el sistema inmunitario del paciente para que reconozca y destruya las células cancerosas. En la LMC se utilizan fármacos de la familia de las citocinas. Las citocinas son proteínas solubles producidas por las células inmunocompetentes que actúan regulando la respuesta inmunitaria. Dentro de este grupo el más utilizado es el interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). El interferón alfa pertenece a la familia de interferones de tipo I que se produce en los leucocitos infectados por virus y en algún caso en los fibroblastos. Los interferones son un grupo de proteínas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Participan en la respuesta inmunitaria frente a patógenos intracelulares como los virus y tienen capacidad de interferir en los procesos de regulación de la proliferación celular, acción en la que se fundamenta su uso en oncología (Chemocare, 2022).

El surgimiento del interferón  $\alpha$ , en la década de 1980, supuso un gran avance en el tratamiento de la LMC, ya que este fármaco pudo inducir remisiones hematológicas y citogenéticas, así como mejores tasas de supervivencia, comparado con busulfán e hidroxiurea (Avilés-Vázquez et al., 2013). En el pasado, el interferón fue el mejor tratamiento para la LMC, pero en la actualidad, los inhibidores de la tirosina cinasa son el tratamiento de elección, y el interferón se utiliza en pocas ocasiones (American Cancer Society, 2018). Se administra por vía subcutánea y las principales reacciones adversas que provoca son los síntomas de carácter gripal que aparecen

1-2 horas tras su administración, leucopenia, trombopenia, somnolencia, parestesias, depresión, mareo y aumento de transaminasas hepáticas (López-Vega y Flórez, 2014).

#### 4.1.3. Terapia dirigida.

La terapia dirigida emplea fármacos que actúan sobre una característica específica de las células cancerosas, es decir, buscan diferencias específicas entre las células cancerosas y las células normales; de esta forma se crea una terapia dirigida sobre células cancerosas sin dañar a las células normales, con lo cual se producen menos efectos secundarios. Cada tipo de terapia dirigida funciona de manera diferente, pero todas tienen en común interferir en la capacidad de las células cancerosas para crecer, dividirse, repararse y/o comunicarse con otras células (Chemocare, 2022).

En pacientes con LMC está presente el gen anormal BCR-ABL1, este gen codifica la síntesis de la proteína de fusión BCR-ABL con actividad tirosina cinasa permanentemente activada y que no responde a regulación normal. Esta actividad tirosina cinasa es responsable del aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis. El conocimiento de este mecanismo patogénico ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos contra la diana molecular de la enfermedad (Hernández y García, 2017). Estos fármacos son los denominados inhibidores de la tirosina cinasa (ITC o TKI por sus siglas en inglés) que en la actualidad son el tratamiento de elección para la LMC (American Cancer Society, 2018).

El gen normal Abelson 1 (ABL1) produce la tirosina cinasa ABL1, necesaria en múltiples procesos celulares especialmente durante el desarrollo embrionario. ABL1 tiene tres dominios críticos (Figura 11): el dominio SH1 que porta la actividad catalítica, y los dominios SH2 y SH3 que permiten la interacción con otras proteínas. La proteína ABL1 autorregula su actividad catalítica mediante cambios conformacionales que implican una interacción entre SH1 y SH3, pasando de una forma activa a inactiva. La translocación de ABL1 (cromosoma 9) con BCR (cromosoma 22) altera SH3, lo cual genera una proteína BCR-ABL1 que pierde la capacidad de autocontrol y mantiene a la cinasa activa de modo constante, acciona otras vías de señalización, lo cual facilita la transformación maligna (SEHH, 2021).



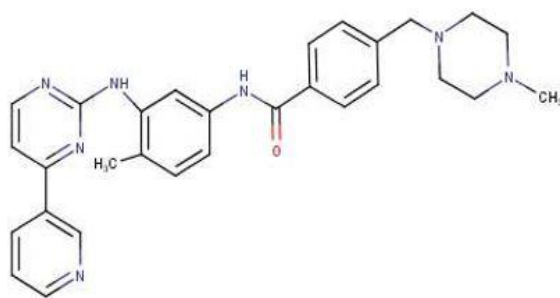
Figura 11. Dominios de ABL1. (Soverini et al., 2018).

Por su mecanismo de acción, los inhibidores de la cinasa ABL1 se clasifican como inhibidores competitivos de ATP e inhibidores alostéricos. Los ITC en uso clínico actualmente son de tipo competitivo: unión de alta afinidad al dominio SH1 lo cual impide la unión al ATP, y por lo tanto inhibe la actividad cinasa de ABL1. Los inhibidores competitivos de ATP por su mecanismo de acción se subdividen en tipo I (dasatinib y bosutinib) que actúan tanto en la conformación activa como inactiva, y de tipo II (imatinib, nilotinib, ponatinib) que actúan sobre la conformación inactiva del dominio cinasa. El bloqueo de la actividad cinasa de ABL1 por parte de los fármacos ITC inhibe la actividad de BCR-ABL1, lo cual a nivel enzimático se traduce en una inhibición de la fosforilación BCR-ABL1. En líneas celulares se traduce en un efecto antiproliferativo y proapoptótico (SEHH, 2021). Los principales ITC usados en LMC se detallan a continuación:

- **Imatinib.**

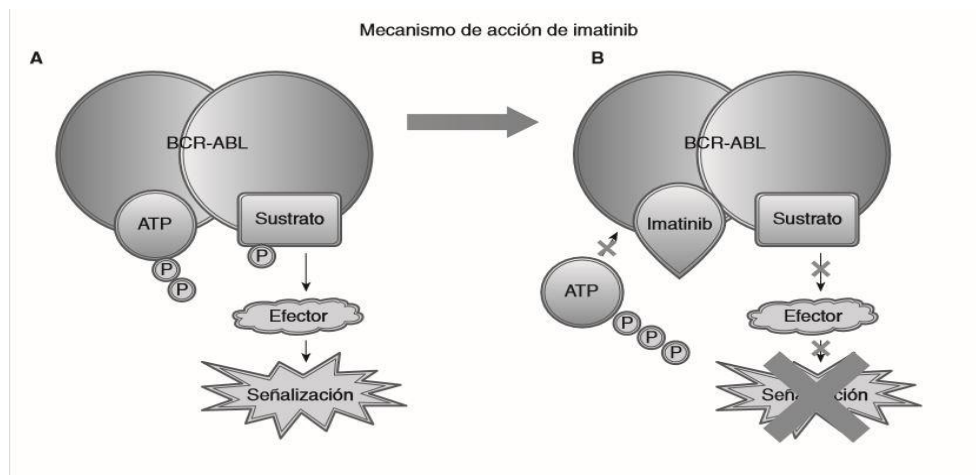
El imatinib (Glivec®, Novartis) fue el primer agente inhibidor de tirosina cinasa aprobado en 2001 en Europa y Estados Unidos para todas las fases de la LMC que cambió por completo la supervivencia de los pacientes (Vener et al., 2020).

Es un derivado pirimidínico (Figura 12), cuyos rasgos estructurales consiguieron inhibir selectivamente a las tirosinas cinasas de ABL y su derivado activo la proteína BCR-ABL. Imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y cinasas (c-Kit).



**Figura 12.** Estructura molecular del imatinib (Arias Sancho et al., 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, actúa inhibiendo competitivamente el sitio de unión al ATP y bloquea selectivamente la proteína BCR-ABL (Figura 13) (Avilés-Vázquez et al., 2013).



**Figura 13.** Mecanismo de acción de imatinib. En ausencia de tratamiento A: la proteína BCR-ABL une una molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras. Cuando el imatinib es administrado B: ocupa el sitio de unión del ATP, impidiendo que este pueda unirse. De manera que se inhiben las señales inducidas por la proteína (Avilés-Vázquez et al., 2013).

Imatinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LMC, cromosoma Filadelfia positivo de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea, también en el caso de pacientes adultos y pediátricos con LMC, cromosoma filadelfia positivo en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica (CIMA, 2022). Es un fármaco que se administra en comprimidos vía oral, cuyos efectos secundarios son hematológicos (anemias y/o hemorragias), digestivos (náuseas, vómitos, diarreas), retención de líquidos y alteración de las enzimas hepáticas (Chemocare, 2022).

- **Dasatinib.**

Inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación, inhibe las mismas tirosincinasas que imatinib, aunque difieren en su estructura (Figura 14). Estructuralmente, el anillo central de fenilo ha sido reemplazado por un grupo aminotiazol que ocupa el bolsillo de adenina de Abl. En cambio, el grupo piridina de imatinib se reemplaza por una hidroxietil piperazina, que permanece expuesta al solvente también después de la unión de Bcr-Abl (Rossari et al., 2018). Es considerado un doble inhibidor, ya que actúa sobre BCR-ABL y la familia de cinasas Src (proteínas del producto del gen src del virus del sarcoma de Rous), el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) (Arias Sancho et al., 2019).



Estudios in vitro demostraron que dasatinib es 325 más potente que imatinib y tiene actividad frente a 14 de 15 mutaciones resistentes a imatinib; sin embargo, carece de actividad ante la mutación T315I, por ello es utilizado como tratamiento de LMC en segunda línea en pacientes con resistencia o intolerancia a terapias anteriores con imatinib (Avilés-Vázquez et al., 2013). También está indicado en pacientes con LLC Filadelfia positivo que se hayan hecho resistentes a imatinib. Es un fármaco que se administra en comprimidos vía oral cuyos efectos adversos más comunes son recuentos bajos de células sanguíneas, diarrea, dolor de cabeza, hemorragias, dolores musculares y óseos, fatiga, fiebre, sarpullido, náuseas y retención de líquidos (Chemocare, 2022).

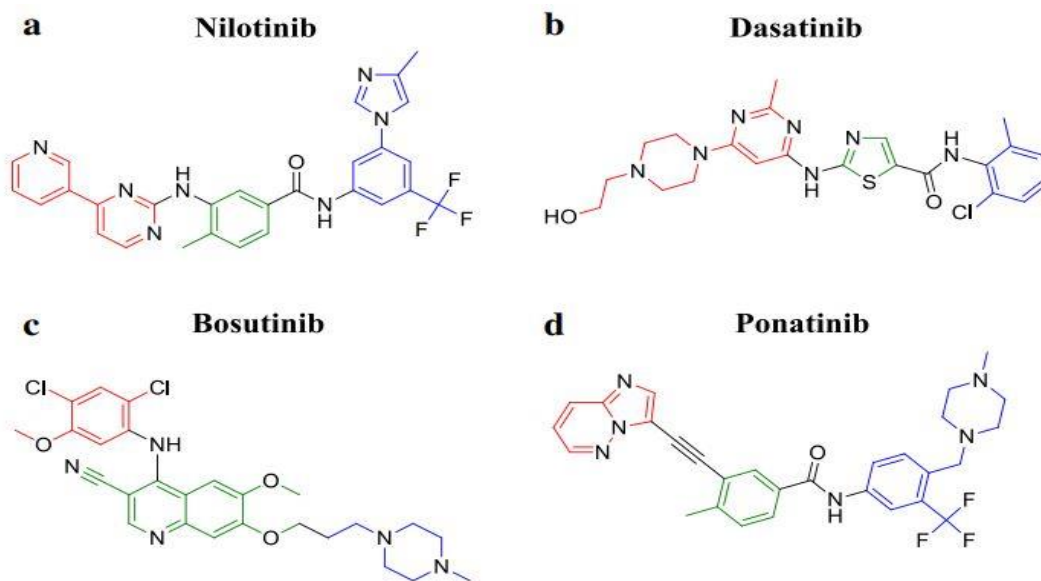
- **Nilotinib.**

El nilotinib es considerado un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación, es estructuralmente similar al imatinib (Figura 14), aunque de 20 a 50 veces más potente que imatinib contra BCR (Arias Sancho et al., 2019). Este resultado se ha alcanzado a partir de la estructura de imatinib mediante la inversión del grupo de enlace amida, reemplazando el anillo de piperazina con 3-metilimidazol y agregando un grupo trifluoro-metilo al sustituyente anilino-carbonilo, para aumentar el número de interacciones van der Waals (Rossari et al., 2018). Al igual que dasatinib, tiene la capacidad de inhibir un amplio rango de mutaciones presentes en BCR-ABL, con la excepción de la mutación T315I (Arias Sancho et al., 2019).

El nilotinib se usa para el tratamiento de pacientes con LMC con cromosoma Filadelfia positivo, refractario o intolerante a una terapia anterior, inclusive el imatinib. De administración por vía oral y reacciones adversas similares a dasatinib (Chemocare, 2022).

- **Bosutinib.**

Bosutinib tiene una estructura más diferente (Figura 14), ya que se ha desarrollado a partir de un compuesto inhibidor líder de Src (Rossari et al., 2018). Al igual que dasatinib y nilotinib es un TKI de segunda generación, es un inhibidor dual de SRC y BCR-ABL, y un potente agente antiproliferativo y proapoptótico en células de LMC. Bosutinib tiene actividad frente a todos los mutantes resistentes a imatinib, excepto T315I y V299L. Ha mostrado eficacia y buena tolerancia en estudios clínicos en fase I y II en pacientes resistentes a imatinib. Fue aprobado para el tratamiento de pacientes con LMC intolerantes o resistentes a imatinib, dasatinib o nilotinib (Avilés-Vázquez et al., 2013). El bosutinib se administra por vía oral. Los efectos adversos más comunes suelen ser leves, como náuseas, vómitos, diarrea, fiebre o dolor abdominal (Chemocare, 2022).



**Figura 14.** Comparación de estructuras químicas de diferentes inhibidores de tirosina quinasa, representadas en código de colores (verde: estructura central; rojo y azul: grupo de sustituyentes) (Rossari et al., 2018).

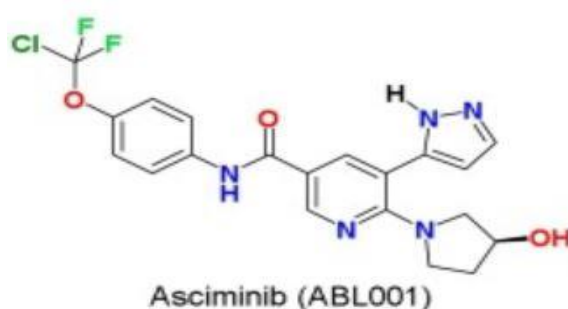
#### • Ponatinib.

Ponatinib cuya estructura (Figura 14), se superpone muy bien con nilotinib con solo pequeñas diferencias además del conector etinilo, el grupo metilimidazol se reemplaza por un resto metilpiperazina (como en imatinib). Además, en lugar del grupo piridina-pirimidina de nilotinib, ponatinib tiene una porción terminal de imidazol [1,2-b]piridazina en la misma posición para optimizar la formación de Hb dentro del bolsillo hidrofílico en el que se aloja (Rossari et al., 2018). Se considera ITC de tercera generación ya que es el primer ITC efectivo contra la mutación T315I. Ponatinib, a diferencia de imatinib, nilotinib y dasatinib, no necesita formar un enlace de hidrógeno con T315, por lo que puede acomodarse a la cadena lateral del residuo de isoleucina en la mutación T315I. Además de la inhibición de BCR-ABL, ponatinib ha mostrado efecto en otras cinasas como SRC, FLT3, KIT, VEGFR, PDGFR y la familia de FGFR (Avilés-Vázquez et al., 2013).

Se utiliza para tratar la LMC cuando los pacientes presentan resistencia a imatinib, dasatinib y nilotinib o cuando los pacientes presentan la mutación T315I del gen ABL/BCR, el cual suele ser común en pacientes con esta mutación que presentes resistencias a los TKI de primera y segunda generación. También es utilizado para la LLA con cromosoma Filadelfia positivo. El ponatinib se administra por vía oral. Presenta elevada toxicidad y sus efectos adversos más importantes son trombocitopenia, neutropenia, anemia, sarpullido e hipertensión arterial (Chemocare, 2022).

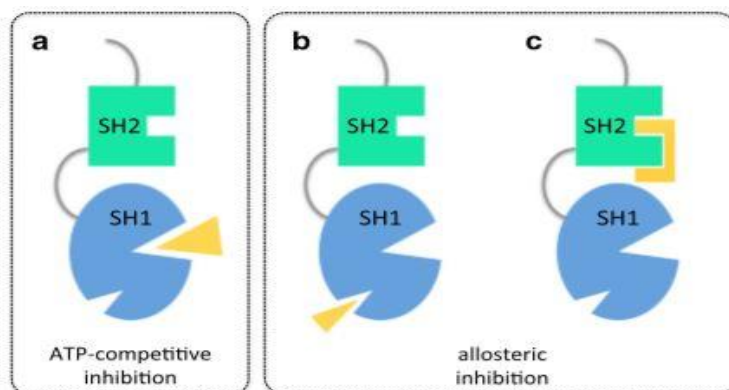
- **Asciminib.**

Asciminib es un TKI de reciente aprobación por la FDA, cuya estructura química se muestra en la (Figura 15). Su mecanismo de acción difiere de los otros ITC anteriormente mencionados ya que Asciminib se dirige alostéricamente a BCR-ABL1 de una manera no competitiva con ATP, uniéndose al bolsillo de unión de miristoilo ABL1 (Figura 16) y es eficaz contra la mayoría de las mutaciones del dominio cinasa ABL1 que confieren resistencia a los ITC competitivos con ATP, incluida la mutación T315I (Rúa y Hughes, 2022). Es el primer inhibidor de BCR-ABL1 de su tipo, en contraste con los ITC competitivos con ATP aprobados actualmente (Rúa y Hughes, 2022).



**Figura 15.** Estructura química de asciminib. Imagen modificada de la fuente original

(Manley et al., 2020).



**Figura 16.** Inhibición competitiva (a) e inhibición alostérica (b). Se muestran el dominio SH2 (verde) y el dominio SH1 (quinasa) (azul). El inhibidor está en amarillo. a Los inhibidores competitivos de ATP como imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, se unen en la hendidura entre el lóbulo N y el lóbulo C, en la parte inferior de la cual se encuentra el sitio de unión de ATP. (b) Un modo de inhibición alostérica es usar moléculas pequeñas que imitan la unión del miristato al bolsillo hidrofóbico ubicado en el lóbulo C. Este es el modo de acción de asciminib. (c) Otro modo de inhibición alostérica es el uso de proteínas dirigidas contra la interfase SH2-quinasa (Soverini et al., 2018).

Este medicamento es empleado para tratar a pacientes con LMC en fase crónica en caso de que ya se haya probado con dos o más ITC o si el paciente presenta la mutación T315I. Se administra de forma oral, entre los efectos secundarios más comunes se incluyen sensación de cansancio, náuseas, diarrea, dolor en músculos y articulaciones, erupciones en la piel e infecciones de las vías respiratorias superiores, algunos cambios en la sangre como bajos recuentos en el nivel de plaquetas, incremento en el nivel de triglicéridos, bajos recuentos de glóbulos rojos y glóbulos blancos y anomalías en la función renal (American Cancer Society, 2018).

## **4. 2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.**

### **4.2.1. Trasplante de células madre.**

Es una terapia que consiste en reemplazar las células madre del paciente con LMC, por células madre de un donante (alotrasplante) o células madre del propio paciente (autotrasplante). Estas células pueden obtenerse de sangre periférica o de la médula ósea. Actualmente, el trasplante de células madre no es un tratamiento común para la LMC. En el pasado, antes de que los ITC estuvieran disponibles, el trasplante de células madre se utilizaba a menudo para tratar la LMC. Actualmente, los ITC son el tratamiento de elección. Este tipo de tratamiento ha quedado reservado para aquellos pacientes cuyo tratamiento inicial no consiga eliminar las células cancerosas o para aquellos cuya eliminación de células cancerosas también haya provocado la eliminación de células sanas, con lo cual el trasplante de células madre restauraría la médula ósea dañada por los antineoplásicos.

Los dos tipos principales de trasplantes de células madre son:

- **Autotrasplante:** las células madre propias del paciente se obtienen de la sangre o de la médula ósea. El método consiste en extraer células madre del paciente y someterlas a un proceso de filtrado para eliminar células leucémicas que se encuentran entre las células recolectadas. Seguidamente el paciente es sometido a altas dosis de radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente, se procede a la infusión de las células madre del paciente previamente extraídas y ya libres de células leucémicas (American Cancer Society, 2018).
- **Alotrasplante:** las células madre provienen de otra persona (un donante). Para disminuir el riesgo de complicaciones, el donante tiene que ser “compatible” con el tipo de tejido del paciente para evitar problemas de rechazo. A menudo, un familiar cercano, como un hermano o hermana, presenta una buena compatibilidad. Se realizan pruebas

de compatibilidad HLA (antígenos leucocitarios humanos) antes de realizar el trasplante (American Cancer Society, 2018).

El alotrasplante de células madre es el único tratamiento que ha demostrado ser curativo de la LMC. La utilización de radioterapia y/o quimioterapia seguidas de la infusión de células madre hematopoyéticas de un donante sano compatible, permite la eliminación de células leucémicas y el restablecimiento de una hematopoyesis normal. Desgraciadamente, la mortalidad relacionada con el alotrasplante es elevada debido principalmente a infecciones, neumonitis, hemorragias y rechazos del trasplante contra el receptor (Hernández y García, 2017).

#### **4.2.2. Infusión de linfocitos de un donante.**

Tipo de terapia en la que se administran los linfocitos de la sangre de un donante a un paciente que ya ha recibido un trasplante de células madre del mismo donante. Los linfocitos del donante pueden destruir las células cancerosas que no han sido totalmente eliminadas (NIH, 2022). La infusión de linfocitos del mismo donante es muy eficaz en situaciones particulares de pacientes que ya han sido tratados con alotrasplante de células madre hematopoyéticas y sufren recaídas hematológicas con posterior reaparición de la fase crónica en la mayoría de los casos precedidas de recaídas citogenéticas (hallazgo de células Ph en el cariotipo) o recaída molecular (detección de BCR-ABL) (Hernández y García, 2017).

#### **4.2.3. Radioterapia.**

La radioterapia es un tratamiento en el que se utiliza radiación o partículas de alta energía que destruyen las células cancerosas. Se utiliza pocas veces en el tratamiento de los pacientes con LMC, pero se puede emplear en ciertas situaciones como en el caso de pacientes cuyo bazo agrandado provoque síntomas a causa de la presión en otros órganos internos. Si estos síntomas no mejoran con otros tratamientos, la radiación para reducir el tamaño del bazo puede ser una opción. Otra de las situaciones en las que puede emplearse la radioterapia es como parte de un trasplante de células madre administrándose a bajas dosis. También puede ser útil en el tratamiento del dolor causado por el daño óseo resultante del crecimiento de las células leucémicas en la médula ósea. Los principales efectos secundarios a corto plazo de la radioterapia dependen de la zona del cuerpo que haya sido tratada con dicha radiación siendo el cansancio un efecto muy común en pacientes sometidos a radioterapia (American Cancer Society, 2018).

#### 4.2.4. Cirugía.

Sólo se recurre a ella en el caso de que la leucemia se propague hacia el bazo y este se agrande tanto que comprima órganos cercanos, cause síntomas en el paciente y la quimioterapia y la radioterapia no reduzcan su tamaño. En este caso se realizaría una extirpación del bazo (esplenectomía). Esta cirugía no tiene como meta curar la LMC, simplemente aliviaría sus síntomas y podría mejorar el recuento de células sanguíneas y reduciría las transfusiones. La mayoría de los pacientes pueden vivir sin el bazo, pero el riesgo de ciertas infecciones bacterianas se incrementa. Por esta razón los médicos a menudo recomiendan administrar ciertas vacunas antes de extirpar el bazo (American Cancer Society, 2018).

### 4. 3. ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

Para pacientes que padecen LMC existen varias opciones de tratamiento que dependerán básicamente de la fase en la que se encuentre la enfermedad (crónica, acelerada o blástica). A continuación, se describen los detalles del tratamiento en cada fase:

- **Fase crónica.**

Suele ser común que los pacientes recién diagnosticados de LMC se encuentran en esta fase. En esta fase los pacientes suelen responder bien al tratamiento de elección con TKI. Antes de iniciar la terapia con TKI se clasifican a los pacientes por grupos de riesgo, ya que es probable que pacientes del mismo grupo de riesgo respondan al tratamiento de la misma forma. El riesgo se evalúa usando datos como la edad, tamaño del bazo y recuentos sanguíneos y se calcula usando unos sistemas de puntuación denominados índices de riesgo. Estos índices sitúan al paciente en un nivel de riesgo bajo, intermedio o alto; siendo un riesgo bajo pacientes que responden bien al tratamiento de primera línea (NCCN, 2021). Los índices utilizados son los siguientes (Tabla 2):

- **Índice Sokal:** fue descrito por Sokal en 1984 para pacientes en fase no blástica y tratados con busulfán. Se basa en variables como la edad, el tamaño del bazo, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastos en sangre periférica. Ha sido el índice más utilizado durante años y ha demostrado utilidad incluso en ITC de segunda generación (Sokal et al., 1984)
- **Índice Euro (Sokal y Hasford):** fue descrito para pacientes tratados con interferón. Tiene en cuenta las mismas variables que en el índice Sokal, pero se añaden nuevos parámetros como porcentajes de eosinófilos y basófilos en sangre y separa los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) (Hasford et al., 1998).

- **Índice EUTOS (European Treatment and Outcome Study):** se diseñó para pacientes tratados con imatinib tomando como objetivo la probabilidad de alcanzar una respuesta citogénica completa a los 18 meses. Este índice se basa en parámetros como el tamaño del bazo, porcentaje de basófilos en sangre y separa a los pacientes en sólo dos grupos de riesgo (bajo y alto) (Hasford et al., 2011).
- **Índice ELTS:** este índice se centra en la supervivencia específica de pacientes con LMC, debido a que muchos de los pacientes mueren por causas distintas a la LMC, lo que reflejaría la eficacia del tratamiento con ITC (Pfirrmann et al., 2016).

	Sokal	EURO	EUTOS	ELTS
<b>Edad (años)</b>	0,116 x(edad - 43,4)	0,666 x edad si >50	-	0,0025 x (edad/10) <sup>3</sup>
<b>Tamaño bazo (cm)</b>	0,0345 x (bazo - 7,51)	0,042 x bazo	4 x bazo	0,0615 x bazo
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>	0,188 x [(plaquetas/700) <sup>2</sup> - 0,563]	1,0956 x plaquetas si >1500	-	0,4104 x (plaquetas/1000) <sup>0,5</sup>
<b>Blastos sangre (%)</b>	0,887 x (blastos - 2,10)	0,0584 x blastos	-	0,1052 x blastos
<b>Basófilos sangre (%)</b>	-	0,20399 x basófilos si >3%	7 x basófilos	-
<b>Eosinófilos sangre (%)</b>	-	0,0413 x eosinófilos	-	-
<b>Riesgo relativo</b>	<b>Exponencial del total</b>	<b>Total x 1000</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
<b>Bajo</b>	<0,8	<780	< 87	< 1,5680
<b>Intermedio</b>	0,8 - 1,2	781 - 1480	-	1,5680-2,2185
<b>Alto</b>	>1,2	> 1480	> 87	> 2,2185
<b>Objetivo</b>	SG	SG	RCC 18 meses	Supervivencia relacionada LMC

**Tabla 2.** Índices de riesgo (SEHH, 2021).

Dentro de la fase crónica la estrategia terapéutica se divide en dos tipos de tratamiento:

- **Tratamiento de primera línea:** para aquellos pacientes cuyo grupo de riesgo es bajo según el cálculo de los índices anteriormente nombrados, deberían responder bien al tratamiento con ITC de primera generación como es el imatinib o imatinib genérico (400 mg/día) y ITC de segunda generación como bosutinib (400mg/día), dasatinib (100 mg/día) y nilotinib (300mg/12 horas). Aunque estas opciones son adecuadas para pacientes con LMC en fase crónica en todos los grupos de riesgo, para pacientes que se encuentren en grupos de riesgo intermedio o alto la opción de tratamiento preferida es un ITC de segunda generación o también se puede optar por aumentar la dosis de imatinib a 800 mg/día, aunque en esta última opción hay estudios que indican que el aumento de la dosis no supone la bajada de la progresión de la enfermedad y sin

embargo sí que se asocia al aumento de reacciones adversas. Sin embargo, los pacientes que si pueden tolerar este aumento de dosis lograron tasas de respuesta más altas que los que recibieron la dosis estándar. En casos particulares como pacientes jóvenes en edad fértil, se prefieren los ITC de segunda generación ya que al ser fármacos de respuesta rápida permiten su interrupción segura en el caso de deseo de concepción. Para pacientes mayores con problemas cardiovasculares se prefiere el uso de imatinib. En el caso de embarazadas es preferible iniciar el tratamiento con IFN- $\alpha$ , debe evitarse la terapia con ITC especialmente en el primer trimestre ya que todos los ITC son teratogénicos (NCCN, versión 3.2022). Los pacientes pediátricos con LMC sólo representan el 3% de las leucemias pediátricas y aproximadamente el 10% se encuentran en fase acelerada o blástica con lo cual hay pocas recomendaciones en el tratamiento, pero actualmente imatinib, dasatinib y nilotinib están aprobados para niños con LMC (Hijiya y Suttorp, 2019).

Al menos durante el primer año de tratamiento con terapia dirigida se realizan revisiones cada 3 meses para supervisar la respuesta de la LMC a la terapia con ITC (Tabla 3). Esta respuesta está determinada por **evaluaciones hematológicas** (normalización de los recuentos en sangre periférica), **citogenéticas** (disminución en el número de células positivas para cromosoma filadelfia usando citogenética de la médula ósea) y **moleculares** (disminución en la cantidad de ARNm quimérico BCR-ABL-1, utilizando qPCR) (American Cancer Society, 2018).

La evaluación de la respuesta al tratamiento se analiza en términos de objetivos de respuesta. La finalidad es alcanzar ciertos objetivos dentro de un período de tiempo específico (3, 6 y 12 meses) y mantener esos objetivos. Si la LMC está respondiendo bien al tratamiento, tres meses después de iniciar el tratamiento, el paciente debe tener una respuesta hematológica completa (RHC), y algún tipo de respuesta citogenética, y/o una reducción del número de copias de BCR - ABL en la prueba de PCR en un 90% o más. Si el tratamiento está surtiendo efecto, 18 meses tras su inicio, el paciente debe tener una respuesta hematológica completa (RHC), una respuesta citogenética completa (RCC), y/o una respuesta molecular mayor (RMM) (American Cancer Society, 2018).



## Leucemia mieloide crónica. Definiciones de respuesta al tratamiento

### Respuesta hematológica completa

- Leucocitos  $< 10 \times 10^9/l$ , ausencia de granulocitos inmaduros, basófilos  $< 5 \%$ , desaparición de enfermedad extramedular.

### Respuesta citogenética

- **Completa:** ausencia de metafases Ph+ en cariotipo o  $< 1\%$  de núcleos BCR-ABL1+ en FISH.
- **Parcial:** 1-35 % metafases Ph+ en cariotipo.
- **Menor:** 36-65 % metafases Ph+ en cariotipo.
- **Mínima:** 66-95 % metafases Ph+ en cariotipo.
- **No respuesta citogenética:**  $> 95 \%$  metafases Ph+ en cariotipo.

### Respuesta molecular

- **Mayor:**  $\leq 0,1 \%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS.
- **RM grado 4:**  $\leq 0,01 \%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 10.000$  copias de ABL.
- **RM grado 4,5:**  $\leq 0,0032 \%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 32.000$  copias de ABL.
- **RM grado 5:**  $\leq 0,001 \%$  de transcritos BCR-ABL1 medidos en IS. Incluye enfermedad indetectable en una muestra con  $\geq 100.000$  copias de ABL.
- **RM completa:** clásicamente considerada como transcritos de BCR-ABL1 no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada. En las últimas recomendaciones de consenso de expertos se aconseja no utilizar este término e incluir las determinaciones indetectables como RM 4, RM 4,5 o RM 5, según las definiciones descritas en los apartados anteriores.

**Tabla 3.** Tipos de respuestas y definiciones al tratamiento con ITC. Tabla modificada de la fuente original (Hernández y García, 2017). FISH: hibridación in situ fluorescente; Ph: cromosoma filadelfia; IS: escala internacional; RM: respuesta molecular.

### ▪ Tratamiento de segunda línea:

Si la leucemia no responde bien al tratamiento de primera línea o inicial existen varias opciones:

- 1- Aumentar la dosis del medicamento de elección imatinib de 400 mg/día a 800 mg/día. Esto ayuda a algunos pacientes, aunque suelen empeorar los efectos secundarios (NCCN, versión 3.2022).
- 2- Si el tratamiento de primera línea ha sido imatinib, cambiar a un ITC de segunda generación como nilotinib 400 mg/día o dasatinib 100 mg/día. Ambos están indicados para pacientes con posible resistencia a imatinib. Esta resistencia está causada por mutaciones que alteran el dominio de unión de los ITC a la proteína BCR-ABL. En caso de no obtener una respuesta óptima o de pérdida de respuesta, debe realizarse un estudio de mutaciones, dado que la aparición de algunas de estas puede dirigir el tratamiento en función de la sensibilidad a los ITC disponibles (Hernández y García, 2017).

- 3- Si el tratamiento de primera línea ha sido un ITC de segunda generación, puede utilizarse otro ITC de segunda generación o ponatinib (Hernández y García, 2017).
- 4- Emplear asciminib que fue aprobado recientemente para pacientes que tienen la mutación T315I y/o con resistencia o intolerancia al menos a dos ITC anteriores.
- 5- Omacetaxina también es una opción de tratamiento para pacientes resistentes o intolerantes a ITC.
- 6- Se puede intentar con interferón (embarazadas) o quimioterapia clásica para las personas que no pueden tomar ITC o para quienes éstos no surten efecto.
- 7- El trasplante de células madre puede ser una opción, especialmente para personas jóvenes que cuentan con un donante que tiene tejido compatible (NCCN, versión 3.2022).

El objetivo del tratamiento es evitar que la LMC progrese a la fase acelerada o blástica.

- **Fase avanzada (fase acelerada y fase blástica).**

Tanto la fase acelerada como la fase blástica se conocen como la fase avanzada de la LMC. Ambas fases se definen por un aumento de blastos, mutaciones genéticas adicionales y la leucemia en propagación. En esta fase avanzada se requieren pruebas específicas antes de empezar con el nuevo tratamiento. Estas pruebas pueden ser citometría de flujo que determinará el tipo de blasto mayoritario (mieloide o linfóide), pruebas de mutación y pruebas HLA en caso de trasplante de células madre. Algunas terapias dirigidas funcionarían en ciertas mutaciones mientras que otras no, por ello es necesario determinar el tipo de mutación genéticas para elegir el tratamiento con ITC (NCCN, 2021).

- **Fase acelerada:**

Las opciones de tratamiento para la LMC en fase acelerada dependen de los tratamientos que ya haya recibido el paciente. En general, las opciones terapéuticas son muy similares a la fase crónica, aunque la respuesta y la duración son menores. Los pacientes diagnosticados en fase acelerada deben iniciar el tratamiento con ITC preferiblemente de segunda generación (bosutinib, dasatinib, nilotinib) o ITC de tercera generación (ponatinib). Ponatinib es una opción después de que se haya intentado con todos los demás ITC. La omacetaxina ha demostrado eficacia con pacientes en esta fase. También se recomiendan ITC en combinación con quimioterapia. Un alotrasplante de células madre puede ser la mejor opción para pacientes que no responden al tratamiento para tratar de regresar la LMC a la fase crónica (American Cancer Society, 2018).

▪ **Fase blástica:**

En la fase blástica de la LMC, las células de la leucemia se vuelven más anormales. Esta fase puede aparecer como una manifestación inicial o tras el tratamiento con ITC. La enfermedad actúa como una leucemia aguda, donde los blastos pueden ser linfoides o mieloides. El tratamiento dependerá del perfil mutacional y del tipo de fase blástica, mieloide o linfóide (Tabla 4), así como del modo de aparición de novo o tras el tratamiento con ITC (Tabla 5). Aun así, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con fármacos de investigación (SEHH, 2021).

Un número más pequeño de pacientes tiene células blásticas que actúan como células de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estas células son más sensibles a los medicamentos de quimioterapia, por lo que se pueden inducir remisiones en aproximadamente la mitad de estos pacientes con medicamentos tales como vincristina, prednisona y doxorubicina, junto con imatinib, si aún no se ha administrado (American Cancer Society, 2018).

Opciones de tratamiento: Fase blástica	
<b>linfóide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo clínico</li> <li>• Quimioterapia de inducción tipo ALL con un TKI</li> <li>• TKI con esteroides</li> </ul>
<b>mieloide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo clínico</li> <li>• Quimioterapia de inducción tipo AML con un TKI</li> <li>• TKI</li> </ul>

**Tabla 4.** Opciones de tratamiento según tipo de fase blástica. Tabla traducida de la fuente original (NCCN, 2021).

Situación	Estrategia
<b>Prevención</b>	Mediante eliminación de BCR-ABL.
<b>Si la FB se desarrolla bajo imatinib</b>	ITC de segunda generación según el perfil mutacional.
<b>Debut en forma de FB</b>	Imatinib como primera opción.
<b>Si retorno a FC y donante disponible</b>	TPH alogénico.
<b>Si fracaso tras ITC o recaída tras TPH alogénico</b>	Fármacos en investigación.

**Tabla 5.** Opciones de tratamiento según el modo de aparición de la fase blástica (SEHH, 2021).

#### 4. 4. NUEVOS FÁRMACOS EN ENSAYOS CLÍNICOS Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

Las nuevas opciones de tratamiento se basan en la búsqueda de nuevos inhibidores de BCL-ABL1 mediante la búsqueda de inhibidores de otras vías independientes de BCR-ABL-1, ya sea utilizándolos en monoterapia o junto con otros ITC ya aprobados. Actualmente se están estudiando fármacos en las tres fases de la LMC (Tabla 6). Entre los nuevos fármacos en ensayos se encuentra **radotinib**, que es un ITC que guarda bastante semejanza con nilotinib, aprobado solamente en Corea del Sur. Se une a BCR-ABL1 y reduce la fosforilación de CrKL, una proteína diana de BCR-ABL1, demostrando ser superior a imatinib en células positivas para BCR-ABL1 con y sin mutaciones (Kim et al., 2014). Los ITC pueden dirigirse eficazmente a las células maduras en proliferación, pero no erradican las células madre leucémicas inactivas (LSC inactivas), lo que permite la persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento, es decir apariciones de resistencias a los ITC. Por ello hoy día se buscan estrategias alternativas para dirigirse a la población de LSC inactivas. La activación de BCR-ABL es responsable de la modulación de diferentes vías de señalización, lo que permite que la fracción LSC inactivas evite la muerte celular (Sinclair et al., 2013). Se ha demostrado que BCR-ABL modula varias rutas de señalización, entre estas rutas de señalización se encuentran JAK-STAT, Hedgehog, Wnt/ $\beta$ catenina, PP2A o PI3K/AKT/mTOR, entre otras. Estas vías y otros mecanismos (autofagia, eje CXCL12/CXCR4, 5-Alox5 o proteína PML) pueden ser nuevas dianas terapéuticas en LMC (Sinclair et al., 2013). Entre las nuevas moléculas que en un futuro pueden jugar un papel importante en fases avanzadas de la LMC, se encuentran: inhibidores deacetilados de histonas como **vorinostat** o **panobinostat**, **venetoclax** solo o en combinación, inhibidores de JAK 2 en combinación con ITC, **azacitidina** en combinación con ITC y finalmente también pueden tener su protagonismo los inhibidores de aurora cinasas con un cierto grado de eficacia a pesar de su toxicidad (**tozasertib**, **danusertib**, **alisertib**) (SEHH, 2021). Inhibidores de la quinasa Aurora son compuestos en estudio para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Bloquea las enzimas cinasas Aurora que participan en la división celular y podría destruir las células cancerosas (NIH, 2022).

**Lonafarnib** es un inhibidor de la farnesil transferasa con actividad significativa contra las líneas celulares positivas para BCR-ABL y las células primarias de LMC. Lonafarnib puede inhibir la proliferación de células resistentes a imatinib y aumenta la apoptosis inducida por imatinib in vitro en células de pacientes resistentes a imatinib (Cortes et al., 2007).

Se están desarrollando diversos ensayos clínicos que evalúan el papel de **ruxolitinib** (uno de los inhibidores de JAK2 ya aprobado en mielofibrosis) junto a TKI (fundamentalmente nilotinib) en el tratamiento de la LMC (SEHH, 2021).

Clase de drogas	Ensayo clínico	TKI	Nº de pacientes
Inhibidores de BCR-ABL1	Fase III (estudio REPRISE)410 LMC-PC recién diagnosticada	Radotinib (300 mg dos veces al día)	n = 79
		Radotinib (400 mg dos veces al día)	norte = 81
		Imatinib (400 mg una vez al día)	norte = 81
	Fase II411 CP-CML o AP-CML con resistencia o intolerancia a imatinib	Radotinib (400 mg dos veces al día)	n = 77
	Fase III (estudio FESTnd)412 LMC-PC recién diagnosticada	Flumatinib (800 mg una vez al día)	n = 196
Imatinib (400 mg una vez al día)		n = 198	
Inhibidores de la quinasa Aurora	Fase I413 CP-CML o AP/BP-CML después del fracaso de imatinib	Lonafarnib (100 mg dos veces al día) + imatinib (400 mg una vez al día)	LMC-PC (n = 9)
		Lonafarnib (100 mg dos veces al día) + imatinib (800 mg una vez al día)	AP/BP-LMC (n = 14)
	Fase I414 CP-CML LMC después del fracaso de imatinib	Tipifarnib (300 mg dos veces al día) + imatinib (400 mg una vez al día)	norte = 26
Inhibidores de la farnesil transferasa	Fase I (Estudio de escalada de dosis)415 AP-CML o BP-CML con resistencia o intolerancia a TKI anteriores	Danusertib (180 mg/m <sup>2</sup> ; infusión IV de 3 horas; días 1 a 7; ciclo de 14 días)	AP-LMC (n = 7)
			LMC-BP (n = 9)
	Fase II416 CP-CML, AP/BP-CML con mutación T315I	Tozasertib (intravenosa continua de 5 días) infusión cada 14 días a 40 mg/m <sup>2</sup> /h, 32 mg/m <sup>2</sup> /h o 24 mg/m <sup>2</sup> /h)	LMC-PC (n = 15)
			AP-LMC (n = 14)
			LMC-BP (n = 11)
Inhibidores de JAK2	Fase I (Estudio de escalada de dosis)417 CP-CML sin antecedentes de progresión de la enfermedad a AP-CML o BP-CML	Ruxolitinib (5, 10 y 15 mg) + nilotinib (300 mg o 400 mg dos veces al día)	n = 11

**Tabla 6.** Resultados de ensayos clínicos publicados que evalúan nuevas opciones de tratamiento. Tabla traducida de la fuente original (NCCN, versión 3.2022). LMC-PC/CP-CML: LMC fase crónica; RMM/MMR: respuesta molecular principal o mayor; MR: respuesta molecular profunda; RCyM: respuesta citogenética mayor; CCyR: respuesta citogenética completa; AP/BP-CML: LCM fase acelerada/fase blástica; RCH: respuesta hematológica completa; AP-CML: LCM fase acelerada; BP-CML: LMC fase blástica.

## 5. DISCUSIÓN.

Las decisiones del oncólogo en el manejo de la LMC deben guiarse por las características individuales de cada paciente y basarse en herramientas de estratificación de riesgo validadas (Bewersdorf et al., 2021). El objetivo del tratamiento es evitar las progresiones a fases avanzadas de la enfermedad por lo que el paciente debe alcanzar una respuesta hematológica completa

(RHC), respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM). Esto debe alcanzarse independientemente del tipo de fármaco que se utilice (SEHH, 2021). Aunque es cierto que actualmente los ITC representan la mejor opción terapéutica, existen pacientes que presentan resistencias a este tipo de tratamiento y aún se desconocen los efectos adversos que algunos de estos fármacos pudieran provocar cuando son usados por largos periodos de tiempo. Es importante analizar el coste-beneficio de cada uno de las estrategias terapéuticas ya que es un punto de suma importancia al que se enfrenta el hematólogo. Actualmente el costo de la terapia con ITC es muy elevado en relación al costo que implica el trasplante hematopoyético (Chávez-González et al., 2019). Existen diversos estudios que demuestran que imatinib es la opción de tratamiento más rentable. La mayoría de los estudios publicados en pacientes con LCM resistentes o intolerantes a imatinib muestran que el tratamiento con dasatinib o nilotinib a dosis estándar son más rentables que el tratamiento con dosis altas de imatinib. La introducción en el mercado actual del imatinib genérico, con mayor disponibilidad y un menor costo, hacen dudar de la eficiencia de los ITC de segunda generación como terapia de primera línea, con lo que el hematólogo tendría que evaluar el valor potencial de los ITC de segunda generación en relación con la probabilidad de lograr respuestas moleculares profundas sostenidas en comparación con imatinib genérico, y el costo asociado a cada modalidad. Sin embargo, el precio sustancialmente más alto de estos nuevos agentes en comparación con el imatinib genérico plantea la cuestión de si la cantidad adicional de recursos necesarios para lograr un estado de respuesta molecular tan profundo, tal vez más rápido y en más pacientes que con imatinib, es justificable tanto clínica como económicamente como estrategia general. El imatinib genérico, con una supervivencia similar a otros ITC y con una reducción enorme en los costes directos de salud, ha reducido de forma drástica la eficiencia de cualquier tratamiento alternativo, independientemente de las mejoras de salud que se obtenga (SEEH, 2021).

## **6. CONCLUSIONES.**

- La LMC es producida por el oncogén BCR-ABL1, resultado de la translocación entre el gen ABL1 del cromosoma 9 y el gen BCR del cromosoma 22, formando el cromosoma filadelfia. Todos los pacientes con LMC son positivos al cromosoma filadelfia.
- El objetivo del tratamiento para pacientes con LMC es evitar la progresión hacia fases más avanzadas de la leucemia.
- Actualmente el tratamiento de elección se basa en la terapia dirigida con ITC en monoterapia o en combinación. Imatinib es el ITC de elección para el tratamiento

de primera línea en la fase crónica de la enfermedad. Es el ITC más rentable coste-beneficio en comparación con otros ITC, aunque puede ser sustituido por otros ITC de segunda y tercera generación en el caso de aparición de resistencias a imatinib.

- En fases más avanzadas de la enfermedad es recomendable la realización de pruebas genéticas con el objetivo de determinar el tipo de mutación que causa la resistencia a ciertos ITC, ya sea para cambiar el tratamiento o bien realizar un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
- Los ensayos clínicos que actualmente se están realizando se basan fundamentalmente en la búsqueda de vías alternativas para la inhibición del oncogén BCR-ABL1 y fármacos que actúen contra las mutaciones de dicho oncogén responsables de la resistencia a los ITC.

## **7. BIBLIOGRAFÍA.**

- Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). [en línea]. [Consultado en marzo-junio 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

- American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer? 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>

- American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>

- American Cancer Society. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica. 2018 [en línea]. [Consultado en junio 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento.html>

- Arias Sancho S, Moncada Corrales J, Quesada Salazar C, Sánchez Romero MF, Venegas Córdoba P, Mora Román JJ. Inhibidores de la tirosina quinasa empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica: Terapias actuales y futuras. RMUCR. 2019; 13(2):44-60.

- Asociación española contra el cáncer (Aecc). Leucemias. 2022 [en línea]. [Consultado en mayo-junio 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias>



- Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). GMM. 2013; 149: 646-54.
- Benedí J, Gómez del río MA. Fármacos antineoplásicos (I). Farmacia profesional. 2006; 20 (2): 60-65.
- Benedí J, Gómez del río MA. Fármacos antineoplásicos (II). Farmacia profesional. 2006; 20 (3): 42-46.
- Bewersdorf JP, Zeidan AM. Risk-Adapted, Individualized Treatment Strategies of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). Cancers (Basel). 2021;13(7):1610.
- Carr JH, Rodack BF. Atlas de hematología clínica. 3ªed. Buenos Aires-Argentina: Editorial médica panamericana S.A.; 2010.
- Cerchione C, Locatelli F, Martinelli G. Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Front Oncol. 2021;11: 632231.
- Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. Rev Invest Clin. 2009;61(3):221-232.
- Chemocare. [en línea]. [Consultado en marzo-junio 2022]. Disponible en: <https://chemocare.com/es/>
- Chen Y, Li S. Omacetaxine mepesuccinate in the treatment of intractable chronic myeloid leukemia. Onco Targets Ther. 2014; 7:177-86.
- CIMA (Centro de información on line de medicamentos de la AEMPS) [en línea]. [Consultado en marzo-junio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Cortes J, Jabbour E, Daley GQ, O'Brien S, Verstovsek S, Ferrajoli A, Koller C, Zhu Y, Statkevich P, Kantarjian H. Phase 1 study of lonafarnib (SCH 66336) and imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia who have failed prior single-agent therapy with imatinib. Cancer. 2007;110(6):1295-302.
- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pfirrmann M, Hehlmann R. Predicting complete



cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011; 118(3):686-92.

- Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluijn-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(11):850-8.

- Hernández JC, García V. Síndromes mieloproliferativos crónicos. *Leucemia Mieloide Crónica*. En: Morales JM, coordinador. *Pregrado de hematología*. 4º ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia; 2017. p. 265-286.

- Hidalgo EM. Alteraciones básicas de los leucocitos. En: Olivares D, coordinador. *Hematología: Patologías y pruebas diagnósticas*. 9º ed. Jaén: Logoss; 2001. p.163-169.

- Hidalgo EM. Leucocitos. En: Olivares D, coordinador. *Hematología: Patologías y pruebas diagnósticas*. 9º ed. Jaén: Logoss; 2001. p.131-161.

- Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019; 133(22):2374-2384.

- Ismail MA, Nasrallah GK, Monned M, AlSayabb A, Yassine MA, Varadharajf G et al. Description of PTPRG genetic variants identified in a cohort of Chronic Myeloid Leukemia patients and their ability to influence response to Tyrosine kinase Inhibitors. *Gene*. 2022; 813: 146101.

- Kim SH, Menon H, Jootar S, Saikia T, Kwak JY, Sohn SK, Park JS, Jeong SH, Kim HJ, Kim YK, Oh SJ, Kim H, Zang DY, Chung JS, Shin HJ, Do YR, Kim JA, Kim DY, Choi CW, Park S, Park HL, Lee GY, Cho DJ, Shin JS, Kim DW. Efficacy and safety of radotinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2014;99(7):1191-6.

- Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. *Manual de hematología*. Madrid: Marbán; 2005.

- López-Vega JM, Flórez J. *Quimioterapia antineoplásica*. En: Flórez J, director. *Farmacología humana*. 6º ed. Barcelona: Masson; 2014. p. 907-941.

- Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res*. 2020; 98:106458.

- Martínez MJ. Trastornos de los leucocitos: Características generales de las leucemias. En: Olivares D, coordinador. Hematología: Patologías y pruebas diagnósticas. 9º ed. Jaén: Logoss; 2001. p.171-179.
- National Cancer Institute. Diagnóstico. 2022 [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq#\\_115](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq#_115)
- National Cancer Institute. Infusión de linfocitos de un donante. 2022 [en línea]. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionariocancer/def/infusion-de-linfocitos-de-un-donante>
- National Cancer Institute. Naturaleza del cáncer. 2022 [en línea]. [Consultado en mayo-junio 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#definicion-del-cncer>
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients. Chronic Myeloid Leukemia. 2021. [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cml-patient.pdf>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia. (Versión 3.2022). [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org>.
- Pffirmann M, Bacarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G, Hoffmann VS, Castagnetti F, Hasford J, Hehlmann R, Simonsson B. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(1):48-56.
- Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171.
- Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1):84.
- Sinclair A, Latif AL, Holyoake TL. Targeting survival pathways in chronic myeloid leukaemia stem cells. *Br J Pharmacol*. 2013;169(8):1693-707.
- Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Diagnóstico. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/diagnosis>

- Sociedad española de hematología y hemoterapia. Manual para el control y tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/manuales-publicaciones/124461-manual-para-el-control-y-el-tratamiento-de-los-pacientes-con-leucemia-mieloide-cronica>
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63(4):789-99.
- Soverini S, Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. Mol Cancer. 2018; 17(1):49.
- Stanfield CL. Principios de fisiología humana. 4ªed. Madrid: Pearson; 2011.
- Tovar-Bobadilla JL, Ortiz-Hidalgo C. Utilidad de la biopsia de Médula Ósea (MO) en el diagnóstico de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP). GMM. 2016; 152:407-18.
- Vademecum. [en línea]. [Consultado en marzo-junio 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
- Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, Sant M. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2020; 4(12):2723-2735.

## **8. ABREVIATURAS.**

- **AEAL:** Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia.
- **AECC:** Asociación Española Contra el Cáncer.
- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **Ara C:** Citarabina.
- **ASCO:** American Society of Clinical Oncology.
- **BCR/ABL:** break point cluster región/Abelson
- **CIMA:** Centro de Información de Medicamentos.
- **ELN:** European Leukemia Net.
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento.

- **FDA:** Food and Drug Administration.
- **IFN-  $\alpha$ :** Interferón  $\alpha$ .
- **LCM:** Leucemia Mieloide Crónica.
- **LLA:** Leucemia Linfoide Aguda.
- **LLC:** Leucemia Linfoide Crónica.
- **LMA:** Leucemia Mieloide Aguda.
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.
- **NIH:** Instituto Nacional del Cáncer.
- **NMP:** Neoplasia Mieloproliferativa.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PCR-RT:** Reacción en Cadena de la Polimerasa con Retrotranscripción.
- **Ph+:** Cromosoma Filadelfia positivo.
- **SEHH:** Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.
- **TKI/ITC:** Tyrosine Kinase Inhibitor/Inhibidor de Tirosina Cinasa.