

Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE

Alvarado-Ibarra M¹, Cardiel-Silva M², García-Camacho A¹, González-González L³, Hernández-Ruiz E⁴, Leyto-Cruz F⁵, Loera-Fragoso SJ⁶, Martínez-Ramírez M⁷, Martínez-Ríos A⁸, Medina-Coral JE¹, Ortiz-Zepeda M¹, Pérez-Zúñiga JM⁹, Ramos-León EM¹, Romero-Rodelo H¹, Ron-Guerrero CS⁹, Saavedra-González A¹⁰, Silva-López S¹¹, Silva-Vera K¹², Tapia-Enríquez AL¹

Resumen

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad hematológica que se diagnostica habitualmente mediante pruebas de laboratorio de rutina y su atención requiere la intervención de un médico hematólogo. Debido a que todos los hematólogos en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) cuentan con los recursos terapéuticos (incluidos los inhibidores de tirosina cinasa, imatinib, nilotinib y dasatinib), es importante unificar los criterios diagnósticos, terapéuticos y de pronóstico para la mejor atención de los pacientes con leucemia mieloide crónica en los hospitales de esta institución. Para este propósito se reunió un grupo de expertos hematólogos que laboran en diferentes instituciones del ISSSTE y en diferentes entidades del país en noviembre de 2015. Con evidencia científica actualizada nacional e internacional y con las guías NCCN y ELN vigentes hasta ese momento, se elaboró este consenso válido para la población derechohabiente de esta institución.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide crónica, tratamiento, inhibidores de tirosina cinasa.

Rev Hematol Mex. 2016 Jan;17(1):34-62.

Consensus on chronic myelogenous leukemia by hematologists of the ISSSTE

Alvarado-Ibarra M¹, Cardiel-Silva M², García-Camacho A¹, González-González L³, Hernández-Ruiz E⁴, Leyto-Cruz F⁵, Loera-Fragoso SJ⁶, Martínez-Ramírez M⁷, Martínez-Ríos A⁸, Medina-Coral JE¹, Ortiz-Zepeda M¹, Pérez-Zúñiga JM⁹, Ramos-León EM¹, Romero-Rodelo H¹, Ron-Guerrero CS⁹, Saavedra-González A¹⁰, Silva-López S¹¹, Silva-Vera K¹², Tapia-Enríquez AL¹

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematological disorder commonly diagnosed in an examination by routine laboratory tests and their care requires referral to a hematologist. Because all hematologists at the Institute for Social Security and Services for State Workers of Mexico (ISSSTE) have therapeutic resources (including tyrosine kinase inhibitors, imatinib, nilotinib and dasatinib) it is important to unify diagnostic,

¹Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

²Hospital Regional de Zacatecas, Zacatecas.

³Hospital Regional de Puebla, Puebla.

⁴Hospital Regional Presidente Juárez, Oaxaca, Oaxaca.

⁵Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México.

⁶Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, Durango.

⁷Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz.

⁸Hospital Regional Ignacio Zaragoza, Ciudad de México.

⁹Hospital General de Tepic, Nayarit.

¹⁰Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia, Tultitlán, Estado de México.

¹¹Hospital Regional 1º de Octubre, Ciudad de México.

¹²Hospital General, Tampico, Tamaulipas.

Recibido: diciembre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia

Dra. Martha Alvarado Ibarra

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Félix Cuevas 540

03229 México, DF

normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):34-62.

therapeutic approaches and tips for the best care of patients with CML who are treated in hospitals of this institution. For this purpose an expert group of hematologists working in different institutions of the ISSSTE and in different states of the country met in November 2015. With national and international current scientific evidence and the NCCN and ELN current guidelines so far, this consensus applied to insured population of this institution was developed.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia; treatment; tyrosine kinase inhibitors

Correspondence

Dra. Martha Alvarado Ibarra
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03229 México, DF
normoblasto@gmail.com

OBJETIVO

El Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE tiene como objetivo ser un marco de referencia para la toma de decisiones clínicas con base en las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad; tiene como finalidad homologar la conducta y práctica médicas en el tratamiento adecuado de la leucemia mieloide crónica con el propósito de mejorar la seguridad y calidad de la atención de la población. Las diferentes fases de difusión e implementación de las recomendaciones clínicas deben planearlas y supervisarlas debidamente las respectivas instancias normativas y regulatorias de la propia institución, así como de las agencias gubernamentales respectivas.

Limitaciones del consenso: este consenso no abarca esta enfermedad en la población pediátrica.

Alcance: este consenso está dirigido principalmente a los médicos especialistas en hematología.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Conformación del grupo

Para la elaboración de este consenso se invitó a participar a expertos en Hematología que

cumplieran con los criterios de selección, como su conocimiento de la metodología para el desarrollo de estos consensos y experiencia en el tema central del mismo; aceptaron participar 19 especialistas en Hematología, quienes se encargaron de la preparación de las secciones que conforman este consenso.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, realizado con base en el análisis de la información encontrada en PubMed y sitios web especializados en guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y consensos, todos relacionados con leucemia mieloide crónica, publicados en idiomas inglés y español entre enero de 2010 y junio de 2015.

Se delineó un plan de trabajo para que al final el documento incluyera: definición, epidemiología, fisiopatología, clasificación, cuadro clínico, criterios diagnósticos, tratamiento y recomendaciones.

Este documento reúne la mejor evidencia científica disponible en el momento de su preparación y pretende ser una herramienta útil que agilice la toma de decisiones en el diagnóstico y tratamiento con base en la mejor evidencia científica disponible, las necesidades y preferencias individuales del paciente y la disponibilidad de recursos locales de la institución.

Todos los participantes en la conformación de este documento recibieron copias de los artículos previamente seleccionados, para que determinaran el nivel de evidencia y grado de recomendación establecidos por las guías NICE.

Población objetivo

La prevalencia de la leucemia mieloide crónica y sus principales complicaciones han suscitado la elaboración de diferentes documentos enfocados en el tratamiento adecuado de esta enfermedad; sin embargo, no todos los consensos pueden ser válidos para la población. Por ello, los autores definieron los temas para abordar la problemática más frecuente a la que se enfrenta el especialista al momento de tomar la decisión acerca del tratamiento a elegir.

Desarrollo

El proceso de elaboración de este consenso se realizó con la finalidad de garantizar la vigencia y calidad de sus recomendaciones a través de la búsqueda y análisis críticos de la bibliografía actual que pudiera afectar o no su contenido. Se excluyeron temas que, a consideración del grupo, no eran parte del objetivo y alcance del consenso.

El sitio web especializado consultado, además de PubMed, fue Imbiomed (*Revista de Hematología*). La búsqueda se realizó en relación con el término: *leukemia myeloid chronic*.

De inicio se encontraron 97 artículos que se descartaron por el peso específico de la publicación y quedaron solamente 44 que se utilizaron para la elaboración de este consenso.

Exoneración de responsabilidades

Este documento es sólo un consenso cuyo propósito es mejorar las decisiones médicas y debe

utilizarse teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de los recursos locales. Está diseñado para proporcionar información con base en la mejor evidencia científica disponible en el momento de su elaboración. Es importante insistir en que nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar nuevas evidencias que hagan necesario cambiar la práctica usual, incluso antes de que este consenso sea actualizado.

Recomendaciones, nivel de evidencia y justificación

Este consenso se comunica como una lista de recomendaciones para cada pregunta del tema seleccionado, seguidas por un nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR).

Niveles de evidencia para estudios de tratamiento

La información compartida en este Consenso está jerarquizada según la escala del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), luego del análisis crítico de la bibliografía científica. Por ello, se observará que luego de cada afirmación o declaración importante se añade el nivel de evidencia científica (NE) de la que se disponía en el momento. Los niveles de evidencia considerados en este consenso se comunican en el Cuadro 1.

Recomendaciones del consenso para estudios de tratamiento

Las recomendaciones finales también se elaboraron luego del análisis crítico de la bibliografía científica y están jerarquizadas según la escala NICE. En caso de adopción y adaptación de las guías de práctica clínica internacionales, las evidencias y recomendaciones se gradaron de acuerdo con la escala original usada, especifi-

Cuadro 1. Niveles de evidencia (NICE)

- 1++ Metanálisis de gran calidad, revisiones sistematizadas de ensayos clínicos con asignación al azar o ensayos clínicos con asignación al azar con muy bajo riesgo de sesgos
- 1+ Metanálisis de gran calidad, revisiones sistematizadas de ensayos clínicos con asignación al azar o ensayos clínicos con asignación al azar con bajo riesgo de sesgos
- 1- Metanálisis de gran calidad, revisiones sistematizadas de ensayos clínicos con asignación al azar o ensayos clínicos con asignación al azar con alto riesgo de sesgos*
- 2++ Revisiones sistematizadas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar, alta probabilidad de que la relación sea causal
- 2+ Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y moderada probabilidad de que la relación sea causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
- 3 Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
- 4 Opinión de expertos

Cuadro adaptado del publicado por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *The guidelines manual 2012* [citado 29 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/article/pmg6/resources/non-guidance-the-guidelines-manual-pdf>.

*Los estudios con nivel de evidencia "1-" o "2-" no deben usarse como base para elaborar una recomendación, por su alto potencial de sesgo.

cando la guía correspondiente. En este consenso, luego de cada recomendación final se añade el grado asignado (GR), según la escala que se comunica en el Cuadro 2.

GENERALIDADES

La leucemia mieloide o mielógena crónica es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal originada en las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la existencia de una traslocación genética entre los cromosomas 22 y 9 (denominado cromosoma Filadelfia [Ph]).¹ Esta traslocación resulta en un oncogén llamado BCR-AB (*Breakpoint cluster region-Abelson*

Cuadro 2. Grados de recomendación (NICE)

- A Al menos un metanálisis o un ensayo clínico con asignación al azar categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población objetivo, o una revisión sistematizada o un ensayo clínico con asignación al azar o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población objetivo y demuestre consistencia de los resultados. Evidencia a partir de la apreciación de NICE
- B Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++ que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
- C Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+ que sean directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 2++
- D Evidencia niveles 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+ o consenso formal
- CGE Consenso general de expertos

Cuadro adaptado del publicado por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) en 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *The guidelines manual 2012* [citado 29 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/article/pmg6/resources/non-guidance-the-guidelines-manual-pdf>.

murine leukemia), que codifica una oncoproteína (p210 y más raramente, p190 y p230),² conocida como tirosina cinasa que activa una serie de vías de transducción de señales que afectan el crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas,^{1,3} donde se incrementa la proliferación, afecta la diferenciación y bloquea la apoptosis de las mismas (Figuras 1 y 2).^{1,4}

El sello distintivo de la leucemia mieloide crónica es el cromosoma Filadelfia [Ph], mismo que se encuentra en la mayoría de los pacientes. La fusión del ARNm (b2a2 o b3a2) se traduce en una proteína quimérica de 210 kDa llamada p210 BCR/ABL. Las regiones del punto de interrupción de otras fusiones de genes en la leucemia, como PML/RARa son diferentes en mestizos mexicanos y latinoamericanos, en comparación con los caucásicos, y estas observaciones han conducido a especulaciones de la posible susceptibilidad

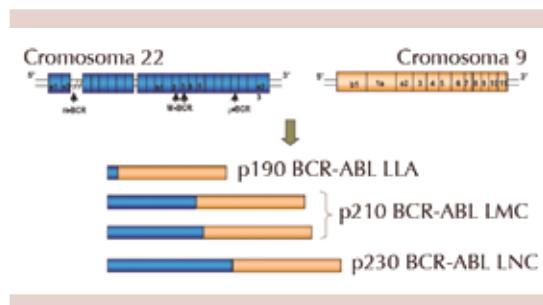


Figura 1. Cromosoma Filadelfia y oncoproteínas relacionadas. Puntos de ruptura y translocación de BCR-ABL. Estructura de los genes BCR-ABL que indican con flechas los tres diferentes sitios de ruptura del gen BCR. En la parte inferior se indican las proteínas producto de cada sitio de ruptura y translocación: mBCR genera p190^{BCR-ABL} (característico de LLA: leucemia linfoblástica aguda), M-BCR genera p210^{BCR-ABL} (característico de LMC: leucemia mieloide crónica) y muBCR genera p230^{BCR-ABL} (característico de LNC: leucemia neutrófílica crónica). Tomada de la referencia 4.

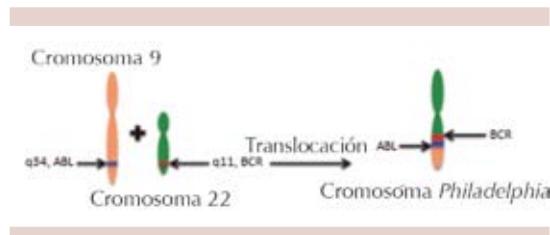


Figura 2. Cromosoma Filadelfia. Tomada de la referencia 1.

genética a sufrir ciertas formas de leucemia, específicamente leucemia promielocítica aguda.⁵

En un estudio de las muestras positivas para la fusión del gen BCR/ABL de 238 pacientes con leucemia mieloide crónica efectuado en los laboratorios clínicos de Puebla, Puebla, en el periodo de junio de 1994 a enero de 2004, se identificaron 132 mujeres y 106 hombres, en los que el subtipo b3a2 fue el más prevalente (54%), seguido del subtipo b2a2 (43%) y el subtipo b3a2/b2a2 fue el menos frecuente (2%). En este estudio se demostró que la prevalencia de leucemia mieloide crónica no es diferente en los mexicanos mestizos, en comparación con otras poblaciones, y que las

regiones del punto de interrupción del gen BCR/ABL en pacientes con *PH1* (+) no son diferentes de los pacientes caucásicos.⁵

Las células BCR-ABL positivas son genéticamente inestables y son propensas a desarrollar anormalidades genómicas múltiples y heterogéneas, que ocasionan la transformación del fenotipo leucémico de crónico a agudo y progrésa de la fase crónica a las fases aceleradas y blástica. Un evento importante asociado con la progresión es el desarrollo de mutaciones en el dominio cinasa del gen BCR-ABL, lo que causa resistencia de los inhibidores de la tirosina cinasa.²

La leucemia mieloide crónica afecta a sujetos alrededor de los 67 años;³ sin embargo, en nuestro país la media de edad es de 40 años; por ejemplo, en el artículo publicado por López-Hernández y colaboradores reportaron una media de 43 años con límites de edad de 15 a 86 años;⁶ en otro artículo de la epidemiología de la leucemia mieloide crónica en México, Cervera-Ceballos y su grupo reportaron una mediana de edad de 41.4 años con límites de 12 a 82 años.⁷ En la mayor parte de los estudios clínicos la mediana de edad al diagnóstico es de 55 a 60 años; sin embargo, el intervalo de edad en países en vías de desarrollo, como Brasil, Pakistán y México, es de 35 a 44 años, como lo explica Aguayo-González en su artículo publicado en 2012.⁸ En otro estudio de datos epidemiológicos efectuado en el Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS) de Guadalajara, Jalisco, México, Ibarra-Hernández y colaboradores publicaron que la media de edad en ese estudio fue de 39 años.⁹

Gracias a los nuevos tratamientos, la leucemia mieloide crónica ha pasado de ser una enfermedad fatal a una enfermedad crónica.

Epidemiología

En Estados Unidos, la leucemia mieloide crónica representa 15% de las leucemias en el adulto,

con incidencia de 1 a 2 casos/100,000 adultos, con 6,660 nuevos casos en 2015^{1,3} y prevalencia en 2010 de 70,000 casos y se espera que haya un incremento de 112,000 para el año 2020.¹ En 2015 se calculó una mortalidad de 1,140 pacientes.³

En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con mortalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a cinco años de 2% (6,100), reportado en el GLOBOCAN 2012 (*Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*, Cuadro 3).¹⁰ En México, la incidencia y prevalencia no son datos que se tengan de manera confiable debido a la ausencia de un registro nacional de la enfermedad; sin embargo, los hospitales institucionales de mayor concentración tienen datos confiables de acuerdo con su población de cobertura de atención y otros reportes de diversos centros a nivel nacional.¹¹

Cuadro 3. Incidencia y mortalidad entre hombres y mujeres con leucemia mieloide crónica en comparación con todos los cánceres en México¹⁰

	Incidencia	Mortalidad	Prevalencia a cinco años
Hombres adultos (quinto lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y sexta causa de muerte de todos los cánceres)	5% (3,363 casos)	6% (2,280 casos)	2% (3,105 casos)
Mujeres adultas (séptimo lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y octava causa de muerte de todos los cánceres)	4% (2,962 casos)	5% (1,984 casos)	1% (2,995 casos)
Total (octavo lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y octavo lugar de mortalidad de todos los cánceres)	4% (6,235 casos)	5% (4,264 casos)	2% (6,100 casos)

Adaptado de la referencia 10.

En México existen diferencias significativas de la leucemia mieloide crónica en comparación con los países industrializados. Es la leucemia crónica más frecuente con una relación aproximada de 3 a 1 en comparación con la leucemia linfocítica crónica. La incidencia de la enfermedad es menor a 1 por cada 100,000 habitantes/año y la mediana de edad al diagnóstico es, al menos, una década menor.¹¹

En el hospital de especialidades del IMSS de la ciudad de Puebla, México, en 2013 se diagnosticaron y trajeron 236 pacientes nuevos con neoplasias hematológicas, de los que 11 pacientes (4%) tuvieron leucemia mieloide crónica. Este hospital reportó una incidencia de 13 casos en promedio por año (2008, 10 casos nuevos; 2009, 13 casos nuevos; 2010, 15 casos nuevos; 2011, 14 casos nuevos; 2012, 16 casos nuevos; 2013, 11 casos nuevos).¹²

Cuadro clínico

Entre 30 y 50% de los pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticados en Estados Unidos están asintomáticos y generalmente el diagnóstico se realiza por exámenes de laboratorio de rutina.¹³

Los síntomas son inespecíficos y no son frecuentes e incluyen: pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, dolor en el hipocondrio izquierdo, saciedad temprana y malestar general; en aproximadamente 40% de los casos el diagnóstico es fortuito con base en conteos sanguíneos anormales (Cuadro 4). En la exploración física se encuentra esplenomegalia en más de 50% de los pacientes. En el conteo diferencial de sangre se encuentra leucocitosis con basofilia y con granulocitos inmaduros (metamielocitos, mielocitos, promielocitos y mieloblastos). La anemia severa es rara y es frecuente la trombocitosis. Los recuentos sanguíneos con diferencial son muy importantes para la distinción entre las fases crónica, acelerada y blástica.²

Cuadro 4. Signos y síntomas de la leucemia mieloide crónica¹³

Comunes	Poco frecuentes	Síntomas leucostáticos
Anemia, esplenomegalia, fatiga, pérdida de peso, malestar, saciedad temprana, dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen.	Hemorragia Trombosis Artritis gotosa Priapismo Hemorragia retiniana	Disnea, mareo, pérdida de coordinación y confusión
Esplenomegalia (50 a 60% de los casos)	Úlcera y sangrado gastrointestinal	
		La hepatomegalia es rara

Adaptado de la referencia 13.

El conocimiento de la progresión de la enfermedad de la fase crónica a la fase blástica es relevante para el tratamiento y el pronóstico.²

Diagnóstico

El diagnóstico comúnmente se establece durante la fase crónica de la enfermedad (incluso en 90% de los pacientes).⁴

El diagnóstico requiere una historia clínica completa con exploración física, que incluye palpación y medición del bazo (centímetros por debajo del borde costal izquierdo), biometría hemática completa que incluya diferencial y cuenta plaquetaria, perfil bioquímico, aspirado de médula ósea con biopsia (revisión de la morfología, porcentaje de blastos y de basófilos; citogenética, FISH), reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) cuantitativa usando la escala internacional (en sangre o médula ósea), determinar la escala de riesgo, HLA (*human leukocyte antigen*) si se considera trasplante de células hematopoyéticas (NE 2+, GR A).³

Antes de iniciar el tratamiento, a todos los pacientes debe realizárseles aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (para descartar fase blástica, obligado ante sospecha de progresión),

para establecer el diagnóstico y tener una muestra para el estudio citogenético y estandarizar la enfermedad (NE 2+, GR B).¹³ Cuadro 5

Los recuentos sanguíneos con diferencial son muy importantes para el cálculo del riesgo (pronóstico). El riesgo relativo de un paciente con leucemia mieloide crónica puede calcularse usando datos clínicos y hematológicos evaluados antes de iniciar el tratamiento (NE 2+, GR C).² Éstos son tres sistemas de evaluación: Sokal, desarrollado en 1984 en la era de la quimioterapia convencional; EURO, que se obtuvo en 1998 de pacientes tratados con interferón alfa, y EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*), que se obtuvo recientemente (2011) de los pacientes tratados con imatinib. La puntuación de riesgo de EUTOS es más simple y en los pacientes tratados con imatinib tiene un valor pronóstico, porque los que tienen puntuación mayor a 87 son pacientes con alto riesgo de no alcanzar respuesta citogenética completa a los 18 meses de tratamiento (Cuadro 6).¹⁵ Su valor predi-

Cuadro 5. Definiciones de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada y blástica de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁴

Fase acelerada	Fase blástica
<ul style="list-style-type: none"> • Blastos 10 a 19% en sangre periférica, médula ósea o ambas • Basófilos >20% en sangre periférica • Trombocitopenia persistente (<100x10⁹/L) no relacionada con el tratamiento o trombocitosis persistente (>100x10⁹/L) sin respuesta al tratamiento • Esplenomegalia progresiva e incremento de leucocitos sin respuesta al tratamiento • Evidencia citogenética de evolución clonal* 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastos >20% en sangre periférica, médula ósea o ambas • Proliferación extramedular • Grandes focos o acumulaciones de blastos en biopsia de médula ósea

*Evolución clonal: +8, +19, +Ph (3;9;22) (17;9;22), doble cromosoma Filadelfia.¹⁵

Adaptado de la referencia 14.

Cuadro 6. Comparación de los tres sistemas para el riesgo relativo de un paciente con leucemia mieloide crónica^{2,3,15}

	Sokal y su grupo	EURO	EUTOS
Edad (años)	0.116 (edad -43.4)	0.666 cuando la edad es mayor de 50	NA
Tamaño del bazo (cm)	0.345 x (tamaño del bazo -7.51)	0.042 x tamaño del bazo	4 x tamaño del bazo
Cuenta de plaquetas (x10 ⁹ /L)	0.188 x [(plaquetas/700)2- 0.563]	1.0956 cuando las plaquetas \geq 1500	NA
Blastos (%)	0.887 x (% blastos -2.10)	0.0584 x % blastos	NA
Basófilos (%)	NA	0.20399 cuando los basófilos >3%	7 x % basófilos
Eosinófilos (%)	NA	0.0413 x % eosinófilos	NA
Riesgo relativo	Exponencial del total	Total x 1,000	Total
Bajo	<0.8	Menor o igual a 780	Mayor o igual 87
Intermedio	0.8 a 1.2	781 a 1,480	NA
Alto	>1.2	>1480	>87

NA: no aplica.

Adaptado de las referencias 2, 3 y 15.

tivo se confirmó en un estudio de validación con 2,060 pacientes incluidos en estudios de primera línea con imatinib; sin embargo, el valor predictivo no se ha confirmado en estudios subsecuentes, por lo que se necesitan más estudios para confirmar sus resultados.³ La medición del bazo es por palpación manual y se expresa como la máxima distancia del reborde costal.²

Tratamiento inicial de primera línea

El objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide crónica es inducir remisiones citogenéticas y moleculares.¹⁶

Sin tratamiento, la leucemia mieloide crónica progresó inevitablemente desde una fase crónica hasta una fase aguda o blástica como leucemia mieloide o linfoide aguda;¹⁷ antes del año 2000, la supervivencia era menor de 65%; sin embargo, con el interferón alfa y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se incrementó¹ y sólo 40% (entre 20 y 44 años de edad) permanecía vivo cinco años después del diagnóstico con resultados significativamente menores en mayores de 65 años.¹⁸

Los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI, por sus siglas en inglés, *tyrosine kinase inhibitor*), cuyo

blanco terapéutico es BRC/ABL, fueron aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica desde 2001; son altamente efectivos y cambian drásticamente el curso de la enfermedad,¹⁸ con supervivencia actual a ocho años de 87%.¹

Su recomendación se basa en la eficacia antileucémica en cualquiera de las fases de la enfermedad (CGE). En la actualidad están disponibles: imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib; en México sólo se dispone de los tres primeros. La elección de cada uno dependerá de variables importantes, como: accesibilidad, toxicidad, riesgo calculado de evolución (estratificación de riesgo de Sokal o Hasford), comorbilidades y tolerancia.¹⁹

Tratamiento de la leucemia mieloide en fase crónica

Existen múltiples inhibidores de tirosina cinasa para pacientes de diagnóstico reciente; sin embargo, cada uno tiene distinto perfil de toxicidad, lo que debe considerarse cuando se elige alguno de ellos (Cuadro 8), así como el riesgo de evolución; por ejemplo, es preferible considerar nilotinib o dasatinib en pacientes de riesgo de Sokal o Hasford intermedio y alto (CGE).

Cuadro 7. Criterios de respuesta¹⁵

Respuesta hematológica	Respuesta citogenética*	Respuesta molecular**
Completa: Plaquetas <450x10 ⁹ /L Leucocitos <10x10 ⁹ /L	Completa (RCC): metafases Ph+ 0% Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35% Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%	Mayor (RMM)*** BCR-ABL menor o igual a 0.1% Completa (RMC): Transcritos de BCR-ABL no cuantificables o indetectables****
Sin presencia de granulocitos inmaduros Basófilos <5%	Mínima (RCmin): metafases Ph+66-95% Sin respuesta: metafases Ph+ >95%	
Bazo no palpable	RC mayor (RCM) = RCP + RCC	

Adaptado de la referencia 15.

*Si las metafases en médula ósea no pueden obtenerse o evaluarse por bandeo cromosómico, la definición de RCC debe basarse en los resultados de FISH en interfase, siempre que se haga con sistema bicolor de doble fusión BCR-ABL1 o sondas para hibridación *in situ*, con al menos 200 núcleos analizados.

** Para evaluar de manera estandarizada la respuesta molecular, se recomienda la conversión de los resultados de cada uno de los laboratorios a la escala internacional con la que se corrige la variabilidad de los ensayos en los distintos laboratorios.

***El valor basal estandarizado representa 100% en la IS: 0.1% de BCR-ABL/gen control=reducción de 3 log respecto al valor basal estandarizado.

****Transcritos (ARNm) BCR-ABL no detectables mediante RQ-PCR o anidada en dos muestras de sangre periférica consecutivas de buena calidad.

El tratamiento de primera, segunda, tercera y otras líneas se muestra en el Cuadro 9. El tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica se muestra en el Cuadro 10.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con hiperleucocitosis, trombocitosis o ambas

El Consenso General de Expertos (CGE) recomienda considerar lo siguiente:

- En leucocitosis sintomática, considerar hidroxicarbamida, leucocitoféresis o inhibidor de tirosina cinasa.

Cuadro 8. Consideraciones especiales para la elección de un inhibidor de tirosina cinasa¹⁹⁻²¹

Inhibidor de la tirosina cinasa	No se recomienda su administración en:
Imatinib	Hepatopatía, nefropatía (ajustar dosis), administración de anticoagulantes, retención de líquidos
Nilotinib	Hipocalémia, hipomagnesemia, síndrome QT largo o arritmias ventriculares, intolerancia a la lactosa, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica, hepatopatía (ajustar dosis)
Dasatinib	Riesgo alto de derrame pleural (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar), hemorragias (por administración de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios)

Bosutinib y ponatinib aún no cuentan con un perfil de toxicidad bien establecido.

Adaptado de las referencias 19, 20 y 21.

Cuadro 9. Tratamiento de primera, segunda, tercera y otras líneas^{3,22}

Primera línea

Imatinib o nilotinib o dasatinib

Tipificación de HLA en pacientes y en hermanos de pacientes de alto riesgo, CCA/Ph⁺

Segunda línea, intolerancia al primer inhibidor de tirosina cinasa

Administrar cualquiera de los otros de primera línea disponibles

Segunda línea, falla a imatinib*

Nilotinib o dasatinib o bosutinib o ponatinib

Segunda línea, falla a nilotinib*

Dasatinib o bosutinib o ponatinib

Segunda línea, falla a dasatinib*

Nilotinib o bosutinib o ponatinib

Tercera línea, falla o intolerancia a segundo inhibidor de tirosina cinasa*

Cualquiera de los otros inhibidores restantes

Mutación T315I*

Ponatinib

Falla a tercera línea *

Omacetaxina

Ensayo clínico

HLA: antígeno leucocitario humano

*Tipificación HLA de paciente y hermanos, considerar trasplante alogénico. CCA/Ph⁺, anomalías cromosómicas clonales en células Ph⁺.

Adaptado de las referencias 3 y 22.

Cuadro 10. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica^{4,23}

Fase	Tratamiento
Pacientes recién diagnosticados, que no han recibido tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa	Imatinib a dosis de 600 mg una vez al día Dasatinib a dosis de 50 mg dos veces al día o 150 mg una vez al día* Quimioterapia previa a alotrasplante
Pacientes en fase crónica, pretratados con inhibidores de tirosina cinasa con progresión	Cualquiera de los inhibidores de tirosina cinasa que no se hayan administrado previamente. Ponatinib, en caso de mutación T315I** Quimioterapia previa a alotrasplante

*En México sólo está comercializada la presentación de 50 mg. La dosis recomendada en la bibliografía internacional es de 70 mg dos veces al día o 140 mg una vez al día.

**En ausencia de ponatinib se sugiere agregar interferón pegilado o hidroxiurea y considerar trasplante.

Adaptado de las referencias 4 y 23.

- En trombocitosis sintomática, considerar: hidroxicarbamida, antiagregantes plaquetarios, anagrelide, leucocitoféresis.
- La evaluación de la eficacia terapéutica de los inhibidores de la tirosina cinasa se basa en la vigilancia citogenética y molecular, que constituye la base de los criterios actuales de respuesta, incidiendo en la supervivencia global y libre de enfermedad.

Imatinib representa una revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica; se observan impresionantes tasas de respuesta citogenética completa, adecuada supervivencia global a largo plazo y buena tolerabilidad, lo que lo ha convertido en el patrón de referencia del tratamiento y el más prescrito como primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica a dosis de 400 mg/día (NE 2+, GR C).²⁴ Con el tratamiento de imatinib, la ocurrencia de la progresión cae de una tasa esperada de aproximadamente 15% por año a una

tasa de 2 a 3% por año, sólo para los primeros dos a tres años de tratamiento y durante los siguientes años; la progresión es ocasional debido a la reducción de la masa leucémica, resultado de la aparente desaparición del clon leucémico y también del hecho de que imatinib inhibe la actividad de la tirosina cinasa de BRC-ABL.²⁴

En el estudio internacional con distribución al azar con interferón y ST1571 (*IRIS: International Randomized Study Interferon and ST1571*) se demostró una importante efectividad del imatinib en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica. A los 18 meses la tasa de respuesta citogenética completa en pacientes tratados con imatinib fue de 76 contra 15% ($p<0.001$) en pacientes tratados con interferón (IFN) más citarabina. A los siete años de seguimiento, los pacientes con distribución al azar en el brazo de imatinib que continuaron el tratamiento mostraron una respuesta hematológica y citogenética duradera con tasas bajas de progresión a una fase acelerada o crisis blástica y excelentes resultados de supervivencia, con tasa de supervivencia global de 86%. Las tasas de recaída o progresión fueron bajas en los pacientes tratados con imatinib, con supervivencia global libre de enfermedad de 81%. El estudio IRIS fue el primero con distribución al azar en demostrar la importancia pronóstica de la vigilancia de transcripciones BCR-ABL mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real. Los pacientes en el grupo de imatinib tuvieron una reducción en el nivel de transcripciones de BRC-ABL menor de 3 log, en comparación con el basal estandarizado de riesgo de progresión en los siguientes 12 meses. La reducción de 3 log en BRC-ABL se definió como una respuesta molecular mayor.²⁵

Con un seguimiento de más de siete años, los niveles de transcripción de BRC-ABL continuaron disminuyendo en los pacientes que respondieron y que permanecieron en el grupo de imatinib.

Los niveles de transcripción de BRC-ABL a los 6, 12 y 18 meses fueron predictores a largo plazo de supervivencia libre de evento y libre de progresión de fase acelerada o crisis blástica a 12 meses y predictivo por las altas tasas de supervivencia libre de evento a 84 meses. A 18 meses la respuesta molecular mayor se asoció con mejoría en la supervivencia libre de evento, incluso con reducción de 2 a 3 log de BRC-ABL (BRC-ABL^{IS} menor a 0.1% a menor o igual a 1%). Este estudio muestra una asociación estrecha entre el grado en que la transcripción de BCR-ABL se reduce por el tratamiento y los resultados clínicos a largo plazo, por lo que apoya el uso de las mediciones moleculares como seguimiento para determinar la respuesta óptima al tratamiento.²⁵

Nilotinib (300 mg, dos veces al día) y dasatinib (100 mg, una vez al día) son inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación aprobados y registrados como tratamiento de primera línea y están incluidos en las guías ELN y NCCN. Estos inhibidores de tirosina cinasa fueron primeramente aprobados como de segunda línea para pacientes intolerantes o resistentes al imatinib.²⁴

La eficacia y toxicidad de nilotinib a dosis de 400 mg dos veces al día se evaluó en el estudio GIMEMA. Los resultados obtenidos en 73 nuevos casos diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica en este estudio mostraron que se lograron respuestas citogenéticas completas (CCyR: *complete cytogenetic response*) a los tres meses en 78% de los pacientes y en 96% a los seis meses, mientras que la tasa de respuesta molecular mayor (MMR: *major molecular response*) observada fue de 52 y 66% a los tres y seis meses, respectivamente, y de 85% a los 12 meses.²⁴

En el estudio ENESTnd (fase 3, con distribución al azar, abierto, multicéntrico) se comparó la eficacia y seguridad de nilotinib con imatinib en pacientes recién diagnosticados con leucemia

mieloide crónica, a los que se les siguió durante cinco años. Se incluyeron 846 pacientes con distribución al azar en tres grupos: nilotinib 300 mg, dos veces al día (n=282); nilotinib 400 mg, dos veces al día (n=281); imatinib 400 mg, una vez al día (n=283). La respuesta molecular mayor a 12 meses fue significativamente más alta para el grupo de nilotinib (44%) que para imatinib (22%), p menor a 0.0001. Nilotinib a dosis de 300 mg dos veces al día fue aprobado por la FDA y EMA como tratamiento de primera línea. Al comparar nilotinib a dosis de 300 mg dos veces al día contra imatinib a dosis de 400 mg una vez al día durante tres meses, 91% de los pacientes en el grupo de nilotinib contra 67% en el grupo de imatinib logró niveles de transcripción de BCR-ABL menor o igual a 10 y 56% contra sólo 16% de los pacientes que lograron niveles de transcripción BCR-ABL menores o iguales a 1%.²⁴

Nilotinib es un derivado del imatinib con mayor especificidad contra la actividad de la cinasa de BCR-ABL,²⁶ aprobado para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+ recién diagnosticada en fase crónica o fase acelerada o en fase crónica resistente o intolerante al tratamiento previo, incluido imatinib.²⁷

A lo largo de los seis años de seguimiento en el ensayo pivotal de primera línea de nilotinib contra imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (ENESTnd), nilotinib mostró eficacia superior sobre imatinib, respuestas moleculares más tempranas y profundas. ENESTnd logró su objetivo primario, con tasas estadísticamente significativamente más altas de respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 menor o igual a 0.1% en la Escala Internacional) a los 12 meses con nilotinib a dosis de 300 mg dos veces al día. La progresión a fase acelerada o blástica tendió a ser menos común con nilotinib contra imatinib. El perfil de seguridad de nilotinib es distinto al de imatinib. En el estudio

ENESTnd, la náusea, la diarrea y los espasmos musculares fueron los efectos adversos más comunes reportados con imatinib, mientras que la erupción cutánea y la cefalea fueron los efectos adversos más comunes con nilotinib. Los eventos cardiovasculares también fueron más frecuentes con nilotinib, aunque no destacaron entre los eventos adversos más comunes.²⁷

DASISION fue un estudio fase 3, con distribución al azar, abierto, multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de dasatinib a dosis de 100 mg una vez al día contra imatinib a dosis de 400 mg una vez al día, como primera línea de tratamiento para pacientes recientemente diagnosticados con leucemia mieloide crónica, con seguimiento a cinco años. El criterio de evaluación primaria era la respuesta citogenética completa a los 12 meses, que fue significativamente mayor para dasatinib (83%, $p<0.0001$) y para imatinib (72%), lo que permitió que dasatinib fuera aprobado como tratamiento de primera línea por la FDA y EMA.²⁴

La dosis de imatinib de 400 mg diarios es la primera línea de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de estudios con distribución al azar que comparó 400 mg diarios con dosis más altas (mayores o iguales a 600 mg diarios) de imatinib. Se incluyeron cuatro estudios con 1,673 pacientes. Aunque los resultados con dosis altas de imatinib fueron mejores, se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para seguir evaluando la eficacia de imatinib a altas dosis (NE 1+, GR A).²⁸

En México, imatinib sigue siendo el fármaco de primera elección en todas las fases de la enfermedad en la mayor parte de las instituciones, a excepción del ISSSTE, PEMEX y obviamente a nivel privado (Cuadro 11).¹¹

La era de los inhibidores de tirosina cinasa incluye tres tipos de estudios: a) ensayos clínicos

internacionales fases 2 y 3 (ver sección Cambio a tratamiento de segunda línea), b) experiencia nacional y c) programas de uso compasivo¹¹ (ver sección Cambio a tratamiento de segunda línea).

El servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE, en la Ciudad de México, publicó su experiencia de 20 años en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El objetivo del estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo y comparativo fue analizar los resultados obtenidos con diferentes tipos de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+ de novo, mayores de 15 años atendidos en ese hospital en el periodo de 1990 a 2011 (Cuadro 12).⁶

Entre las conclusiones de ese estudio se mencionan: *“Nuestra experiencia claramente muestra que los inhibidores de tirosina cinasa representan la mejor opción para pacientes con leucemia mieloide crónica”*. La supervivencia global a 200 meses casi dobla la lograda con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Aunque sólo un tercio de los pacientes que recibieron inhibidores de la tirosina cinasa logró respuesta molecular mayor y 60% alcanzó respuesta citogenética completa, menos de 10% tuvo progresión de la enfermedad. *“En nuestro grupo, la experiencia más amplia fue con imatinib, creamos que en un futuro próximo los inhibidores de tirosina cinasa serán considerados la columna vertebral del tratamiento de la leucemia mieloide crónica”*. Su combinación con otros fármacos, como interferón pegilado y citarabina, es una opción que podría ofrecer mayor eficacia sin incremento en la toxicidad.⁶

Vigilancia citogenética y molecular

La leucemia mieloide crónica es el prototipo de enfermedad en el que la biología molecular puede usarse como herramienta para la evaluación de los enfoques terapéuticos. El método

Cuadro 11. Experiencia en México¹¹ (Continúa en la siguiente página)

Tipo de estudio	Centro	Número de pacientes	Resultados
Ensayo clínico con distribución al azar que comparó imatinib con imatinib-citarrabina en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph ⁺¹¹	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	99 pacientes de los que 57 habían recibido imatinib. Mediana de edad: 37 años	La tasa de respuesta citogenética completa fue muy favorable para imatinib contra los demás tratamientos
Grupo GIRAP de leucemia mieloide crónica ¹¹	Instituto Nacional de Cancerología (INCan)	417 pacientes en todas las fases de la enfermedad (con predominio de la fase crónica), cerca de la mitad eran del INCan. Mediana de edad: 39 años	Sin diferencia en supervivencia en los pacientes tratados en fase crónica temprana o tardía ni por riesgo de Sokal
Experiencia con trasplante no mieloablativo en leucemia mieloide crónica en comparación con imatinib en 2008 ¹¹	Dos instituciones, una en Puebla y otra en Monterrey, IMSS	72 pacientes (22 trasplantados)	Sin diferencia en la supervivencia a siete años de tratamiento. De acuerdo con su discusión de costos muy favorable para el trasplante no mieloablativo
Estudio ambiespectivo cuasiexperimental de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con triple esquema: interferón pegilado alfa 2 a 90 µg SC/semana x 4 + imatinib 800 mg VO /día x 30 días + citarabina 20 mg/m ² día 1-10 ²⁹		38 pacientes: 50% sexo masculino; mediana de edad: 43.4 años. Riesgo de Sokal: 68% bajo, 26% intermedio, 5% alto.	97% de los pacientes obtuvo respuesta hematológica completa 68% (26 pacientes) obtuvo respuesta molecular mayor a los 12 meses, con seguimiento de 59.6 meses Sin diferencia por grupos de riesgo de Sokal, persistencia de la respuesta molecular mayor en 84% de los pacientes y una respuesta molecular completa de 46% a cinco años de seguimiento
Estudio descriptivo y retrospectivo realizado de marzo de 2003 a julio de 2011. Establecer la respuesta citogenética en leucemia mieloide crónica tratada con imatinib medida en cualquier momento del tratamiento y su relación con la supervivencia libre de progresión ³⁰	Hospital General de Occidente, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México	70 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con 400 mg de imatinib. Se midió la profundidad de la respuesta citogenética, apego al tratamiento, comorbilidad, escala de Sokal y supervivencia libre de progresión	Se realizaron estudios citogenéticos con mediana de 11 meses, 84% de los pacientes alcanzó respuesta citogenética completa, 10% respuesta citogenética parcial (respuesta molecular completa, 95%) y 6% no alcanzó ninguna respuesta. La supervivencia libre de progresión tuvo mediana de 33 meses. La supervivencia global fue de 98%. A mayor tiempo de tratamiento, mayor posibilidad de alcanzar respuesta citogenética completa
Estudio para evaluar la respuesta citogenética temprana y su correlación con la respuesta molecular, tratados con imatinib y dasatinib ³¹	Varios centros LAOH, SC y Hematología integral, IMSS, ISSSTE, SSA	50 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Imatinib (38 pacientes), dasatinib (12 pacientes); mediana de edad: 48 años; 22 hombres y 28 mujeres; tiempo de seguimiento: 6 a 48 meses	6 a 12 meses de evolución: 35 pacientes (70%) tuvieron respuesta citogenética completa (RCC), 10 (20%) respuesta parcial y 5 (10%) sin respuesta. Los casos de RCC tempranas se asociaron con mayor porcentaje de respuesta molecular completa confirmada y estable a los 48 meses de seguimiento. Los casos de RCC adquirida después de ocho meses de tratamiento logran respuesta molecular mayor subóptimas e inestables con gran probabilidad de perder la RCC

para identificar la proteína de fusión BCR/ABL es capaz de detectar una célula maligna en 10⁵ células normales, es decir, tiene sensibilidad de 10. Con esta metodología fuimos capaces de

encontrar que sólo en la sangre periférica de trasplantes alogénicos de células madre pudieron dar remisiones moleculares en pacientes con leucemia mieloide crónica.¹⁶

Cuadro 11. Experiencia en México¹¹ (Continuación)

Tipo de estudio	Centro	Número de pacientes	Resultados
Estudio transversal para describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética completa (RCC) y molecular mayor (RMM) en pacientes con leucemia mieloide crónica con inhibidores de tirosina cinasa en el Centro Médico Nacional de Occidente ⁹	Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México	54 pacientes, mediana de edad: 39 años. 78% de los pacientes estaban en fase crónica. Todos los pacientes recibieron imatinib como primera línea	52% de los pacientes alcanzó una RCC y 42% mantuvo una RMM. Hasta 30% tuvo resistencia al imatinib. Por costo-beneficio se reservaron los TKI de segunda generación para pacientes con resistencia primaria o secundaria al imatinib. El seguimiento citogenético y molecular no fue óptimo debido a la disponibilidad variable a los mismos. El acceso limitado a estudios y medicamentos afecta la forma de tratar a los pacientes
Estudio para identificar alteraciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de segunda generación basales y durante el tratamiento ³²	Instituto Mexicano del Seguro Social	37 pacientes tratados con nilotinib a dosis de 400 mg cada 12 h. 28 pacientes tratados con dasatinib 100 mg cada 24 h por vía oral. Periodo comprendido entre octubre de 2010 y enero de 2013. Evaluación clínica al inicio y cada 6 a 12 meses. Criterios de exclusión: enfermedades cardíacas significativas	Los eventos adversos cardíacos en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con TKI de segunda generación son poco comunes y pueden estar relacionados con factores independientes, como edad, comorbilidades crónicas cardiopulmonares e interacciones farmacológicas. En nuestra experiencia los resultados no difieren de manera significativa de lo publicado en el ámbito internacional

TKI: inhibidores de tirosina cinasa.

Adaptado de las referencias 9, 29, 30, 31 y 32.

Cuadro 12. Resumen del estudio. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica: 20 años de experiencia en una sola institución⁶

Objetivo final	Comparar la supervivencia global alcanzada con los diferentes tratamientos analizados
Número de pacientes	206 pacientes con límites de edad de 15 a 86 años. 192 pacientes en fase crónica y 14 pacientes en fase blástica al momento del diagnóstico
Método de obtención de datos y criterios de exclusión	Base de datos del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Revisión de expedientes. Se excluyeron los pacientes con expedientes clínicos incompletos
Criterios diagnósticos	Leucocitosis persistente mayor de $20 \times 10^9/L$, predominantemente con granulocitosis en varios estados de maduración, aumento de deshidrogenasa sérica láctica (LDH), hipercelularidad en médula ósea con abundantes granulocitos y existencia de Ph+
Riesgo de Sokal	38% riesgo bajo, 32% riesgo intermedio y 30% riesgo alto Quimioterapia: 66 pacientes (busulfán, 0.25 mg/kg vía oral hasta obtener disminución de 50% de leucocitos, posteriormente reducir la dosis hasta obtener más de 50% de remisión hematológica. Hidroxiurea 50 mg/kg vía oral hasta obtener una disminución de 50% de los leucocitos Interferón: 40 pacientes (5,000,000 IU/día, vía subcutánea)
Tratamientos recibidos	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: 35 pacientes, ocho fueron no mieloablativos (de donador relacionado) Inhibidores de la tirosina cinasa: 64 pacientes (imatinib, 400 a 600 mg/día vía oral; nilotinib 600 mg/día vía oral; dasatinib 140 mg/día vía oral) Doce pacientes tratados con quimioterapia fueron cambiados a inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), por progresión a fase acelerada entre 7 y 84 meses de iniciado el tratamiento Doce pacientes del grupo de interferón fueron cambiados a TKI
Resultados	En el grupo de TKI, 59 pacientes iniciaron con imatinib y cinco con nilotinib. A la fecha del análisis del estudio, 42 pacientes continuaban con imatinib, 13 con dasatinib y 9 con nilotinib. El cambio se debió a intolerancia, falta de remisión citogenética o pérdida de respuesta

Adaptado de la referencia 6.

La vigilancia es muy importante para evaluar la respuesta al tratamiento. A tres meses de iniciado el tratamiento, las guías sugieren que si el BCR-ABL1/ABL1 es mayor de 10% debe examinarse el apego del paciente y evaluar la resistencia (Figuras 3 y 4). Varios estudios en los últimos tres años comprobaron que la vigilancia temprana, a tres meses después de iniciado el tratamiento, es uno de los hitos más importantes del mismo (NE 2+, GR C).³³

La vigilancia molecular se realiza con PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR), una técnica simple que puede realizarse en muestras de sangre periférica y es más sensible y conveniente que la citogenética convencional. El primer nivel de respuesta evaluado en la escala molecular es una respuesta molecular mayor que corresponde a la reducción de tres en la escala logarítmica en los niveles de transcripción de BCR-ABL1 a partir de un nivel basal estandarizado menor o igual a 0.1% BCR-ABL1 en la escala internacional.³⁴

Por ejemplo, en un estudio alemán (CML IV) que incluyó 1,440 pacientes, se observó que 28% de

los sujetos que no lograron una respuesta menor o igual a 10% BCR-ABL1, la supervivencia global a cinco años era más baja (87%) contra 94% en los pacientes con respuesta menor de 1%, pero menor o igual a 10% contra 97% para pacientes con respuesta menor o igual a 1%.³³

En otro estudio en el que se trataron 282 pacientes con imatinib en el Hospital Hammersmith en Londres, BCR-ABL1 mayor de 10% fue el predictor más fuerte de peor supervivencia libre de enfermedad (*event-free survival*), supervivencia libre de progresión (*progression-free survival*) y supervivencia global.³³

Estas observaciones sugieren que la respuesta molecular en tres meses puede proporcionar más información pronóstica que a seis meses con respuesta citogenética mayor (MCyR: *major cytogenetic response*) o 12 meses con respuesta citogenética completa (CCyR) [NE 2+, GR C].³³

Los niveles clave de respuesta molecular son: MMR (*major molecular response*: respuesta

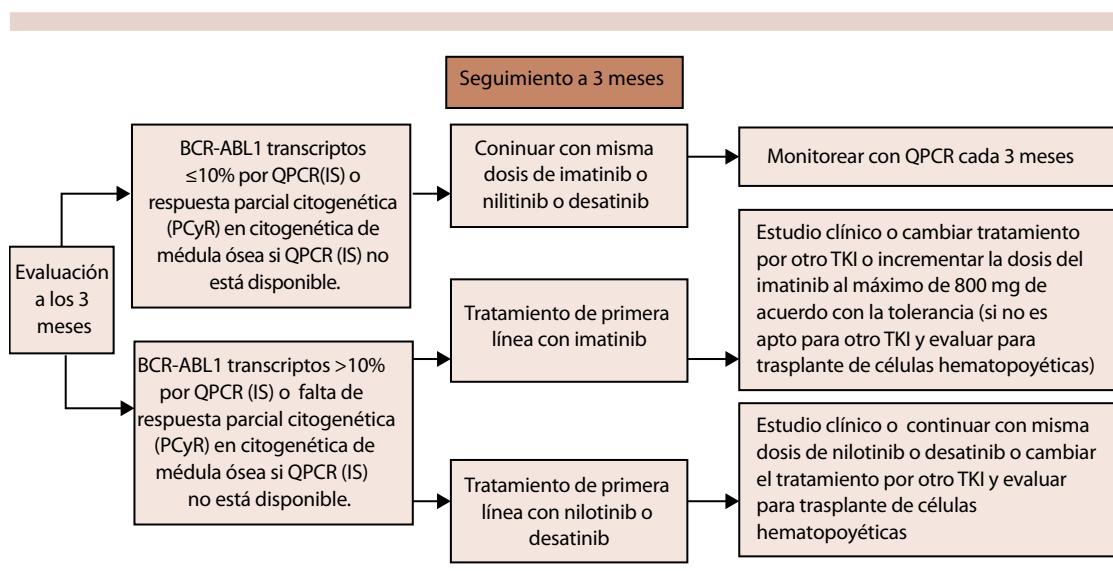
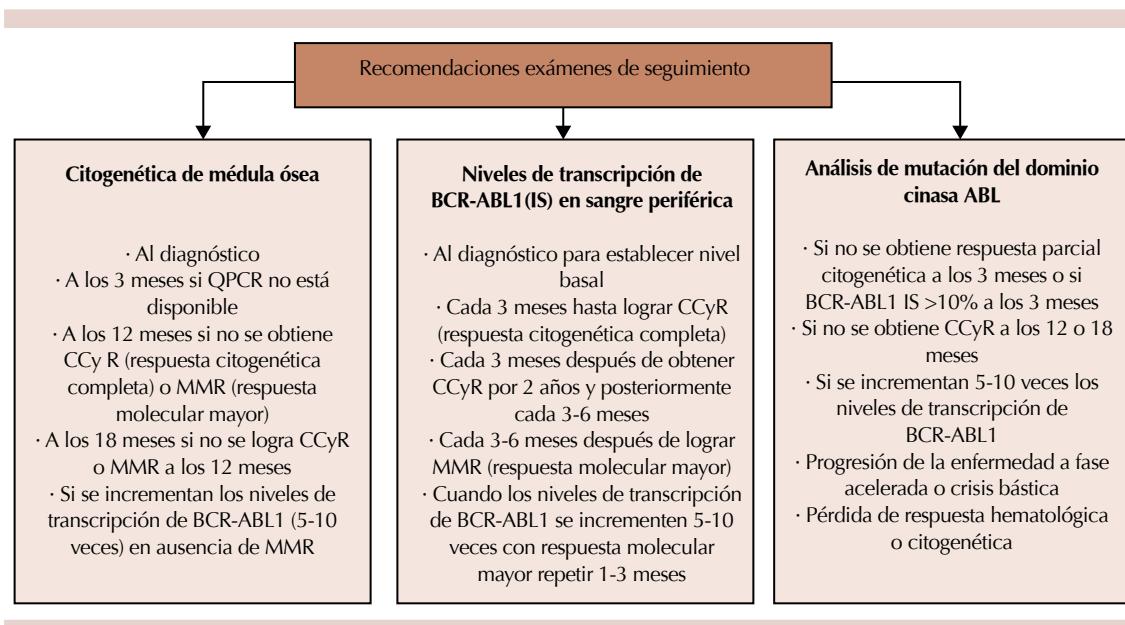


Figura 3. Seguimiento de tres meses.³
Adaptada de la referencia 3.

**Figura 4.** Recomendaciones acerca de los exámenes de seguimiento.³³

Adaptada de la referencia 33.

molecular mayor): reducción de tres en la escala logarítmica del nivel basal estandarizado (por ejemplo, BCR-ABL1 0.1% o menos), ahora se indica como respuesta molecular profunda y calificada como MR⁴, MR^{4.5} y MR⁵, de acuerdo con la reducción logarítmica desde el nivel basal estandarizado (Cuadro 13).³⁵

La respuesta molecular mayor (MMR) se asocia con mejoría de la supervivencia libre de progresión y

libre de enfermedad. La definición de respuesta molecular mayor como BCR-ABL1 menor o igual a 0.1% se origina del estudio IRIS. Niveles más profundos de respuesta molecular pueden definirse de acuerdo con la escala internacional, donde MR⁴ indica reducción mayor o igual a 4.0 log (BCR-ABL1 menor o igual a 0.01%), MR^{4.5} indica reducción mayor o igual a 4.5 log (BCR-ABL1 menor o igual a 0.0032%) y MR^{5log} indica reducción mayor o igual a 5.0 log (BCR-ABL1 menor o igual a 0.001%).³⁴

Cuadro 13. Definición de la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera línea (imatinib, nilotinib, dasatinib)²

	Óptima (continuar el tratamiento)	Alerta ("warning") (vigilar más cuidadosamente, algunos pacientes pueden beneficiarse del cambio del tratamiento)	Falla (cambiar el tratamiento)
3 meses	Ph+ ≤95%, o BCR-ABL <10%		
6 meses	Ph+ ≤35%, o BCR-ABL <10%	Ph+ 35 a 65%	
12 meses	Ph+ 0, o BCR-ABL ≤1%		
En cualquier momento		Pérdida de respuesta molecular mayor	
			Ph+ >95% o BCR-ABL >10%
			Ph+ >65% o BCR-ABL >10%
			Ph+ ≥1% o BCR-ABL >1%
			Pérdida de respuesta hematológica completa, respuesta citogenética completa, mutaciones

Adaptado de la referencia 2.

Las Guías de Práctica Clínica en Oncología (NCCN) definen la respuesta molecular completa (CMR: *complete molecular response*) como BVR-ABL1 ARNm quimérica no detectable según la evaluación de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR) al usar la escala internacional con una reducción de 4.5 en la escala logarítmica o más desde el nivel basal estandarizado; mientras que la *European Leukemia Net* (ELN) recomienda el uso del término leucemia molecularmente indetectable en lugar de respuesta molecular completa y acota la importancia del control, especifica el número de copias del gen al informar el nivel de respuesta.³⁴

La respuesta del paciente debe medirse cada tres meses hasta que se logre y se confirme una respuesta molecular mayor; posteriormente cada seis meses a menos de que haya algún dato de alarma que indique que la respuesta no es óptima, lo que requeriría realizar mediciones más frecuentes.³⁵

La vigilancia molecular debe continuarse durante la vida del paciente y debe hacerse incluso más frecuentemente si se decide intentar suspender el tratamiento y dejar al paciente en una condición de remisión libre de tratamiento (TFR: *treatment-free remission*). El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta molecular mayor (MR³ BCR-ABL1 0.1%) o menos en la escala internacional y mantener este nivel de respuesta segura para la supervivencia (NE 2+, GR C).³⁵

Resumen de las recomendaciones para vigilancia molecular:³⁵

- a) La determinación de PCR cualitativa se recomienda solamente al diagnóstico para identificar el nivel basal y el tipo de transcripción.
- b) La determinación de PCR cuantitativa en tiempo real se recomienda:

- a. Cada tres meses hasta que la respuesta molecular mayor se logre.
 - b. Con más frecuencia en caso de valores límites o fluctuantes.
 - c. Cada seis meses, una vez que la respuesta molecular mayor se ha logrado y confirmado.
 - d. Cada mes durante un año, después cada tres meses, si el tratamiento se suspendió.
- c) El análisis mutacional se recomienda:
- a. Al inicio, solamente en fase blástica.
 - b. Durante el tratamiento: en todos los casos de falla y en algunos casos de alerta o respuesta subóptima.
 - c. Por lo menos cada tres meses, en caso de tratamiento con segunda o tercera línea en pacientes que ya tienen una mutación.

PCR estandarizado

Con la reacción en cadena con polimerasa (PCR) puede evaluarse la fusión de los transcriptos de BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica, al diagnóstico y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.¹⁶

La reacción en cadena con polimerasa de transcriptasa reversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) o RT-PCR es sumamente sensible para la detección de enfermedad mínima residual.¹³

La vigilancia molecular de los niveles de transcripción de BCR-ABL por PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) se convirtió en una manera más útil y precisa de controlar a los pacientes con leucemia mieloide crónica. Con respecto al análisis citogenético convencional, la RQ-PCR permite no sólo vigilar los primeros pasos de reducción de la carga leucémica que ocurren en los primeros meses del tratamiento con TKI, tam-

bién permite estimar la cantidad de enfermedad residual una vez que se ha logrado la respuesta completa citogenética, porque la sensibilidad que puede alcanzarse con RQ-PCR en una muestra de buena calidad es en la mayoría de los casos entre $1 \times 10^4/10^5$, que corresponde a una cantidad entre dos y tres registros por debajo del umbral logrado de respuesta completa citogenética.²⁴

Entre las variadas técnicas disponibles, la vigilancia molecular de BCR-ABL1 con RT-PCR (RT-qPCR, también RQ-PCR) es esencial para evaluar la respuesta del paciente, vigilar la enfermedad mínima residual y detectar recaídas, por lo que la estandarización de RT-qPCR es muy importante en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y la conducción de estudios clínicos con nuevos fármacos contra esta enfermedad (Figura 5).³⁶

Aunque hay un esfuerzo continuo para implementar la estandarización internacional, existen varias maneras de evaluar la RT-qPCR, que es una técnica de varias etapas técnicamente difícil.³⁶

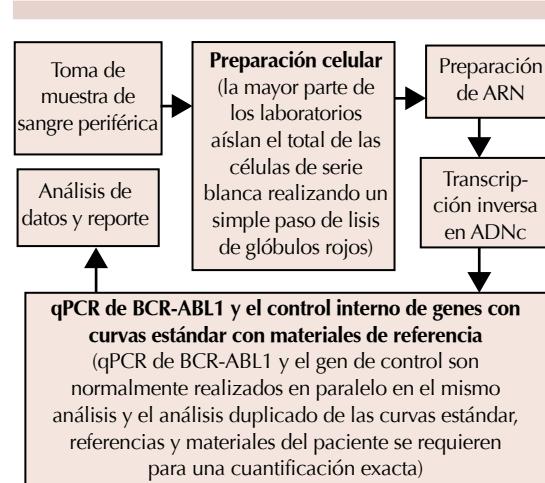


Figura 5. Principales pasos del procedimiento RT-qPCR.³⁶
Adaptada de la referencia 36.

La respuesta molecular medida por BCR-ABL1 RT-qPCR provee información importante acerca del pronóstico de pacientes tratados con inhibidores de la tirosina cinasa.³⁶

Recomendaciones para la vigilancia

El CGE recomienda efectuar la vigilancia de los pacientes con leucemia mieloide crónica de la siguiente manera:

1. Cada dos semanas para vigilar la respuesta hematológica hasta la normalización de la biometría hemática y evaluaciones de control. En caso de no alcanzar normalización en un periodo de tres a seis meses se considerará resistencia primaria, por lo que el paciente será apto para someterse a trasplante.
2. A los tres meses, vigilancia con PCR de BCR-ABL1 y biometría hemática:
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son mayores o iguales a 10%, valorar el apego del paciente e interacciones con otros medicamentos. Se recomienda ajustar la dosis o el cambio de inhibidor de tirosina cinasa.
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son menores a 10%, continuar el tratamiento con el mismo inhibidor de tirosina cinasa y vigilar nuevamente a los 6 y 12 meses.
3. A los seis meses, vigilancia con biometría hemática y con PCR de BCR-ABL1:
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son menores a 1% continuar con el mismo inhibidor de tirosina cinasa.
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son mayores a 1%, realizar análisis mutacional y citogenético. Iniciar estudio de HLA de posibles donadores para trasplante alogénico.

4. A los 12 meses, vigilancia con biometría hemática y con PCR de BCR-ABL1:
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son menores a 0.1%, continuar con el mismo tratamiento y vigilar en seis meses.
 - Si las concentraciones de BCR-ABL1 son mayores a 0.1%, realizar análisis mutacional y citogenético. Cambiar de inhibidor de tirosina cinasa y valorar trasplante alogénico.
5. Realizar concentraciones de BCR-ABL1 a los tres meses y en caso de respuesta subóptima, valorar análisis mutacional.

Criterios de respuesta óptima

Durante la década pasada, posterior a la salida al mercado de los inhibidores de tirosina cinasa, se demostró mejoría en la supervivencia en los pacientes con leucemia mieloide crónica. En particular, aunque los pacientes jóvenes tienen una supervivencia más alta, se ha observado mejoría en la supervivencia global a cinco años entre los pacientes de 75 a 84 años, grupo que históricamente había tenido resultados adversos.¹⁸

La *National Comprehensive Cancer Network* en su versión 1.2016 estableció los criterios de respuesta hematológica, citogenética y molecular, así como de recaída.³

Respuesta hematológica completa

- Normalización completa de los conteos de sangre periférica con cuenta leucocitaria menor de $10 \times 10^9/L$.
- Plaquetas menores de $450 \times 10^9/L$.
- Sin células inmaduras como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica.
- Sin signos o síntomas de enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable.

Respuesta citogenética

- Respuesta citogenética completa (CCyR). Sin metáfases ni Ph+.
- Respuesta citogenética parcial (PCyR): 1 a 35% de metáfases Ph+.
- Respuesta citogenética mayor: 0 a 35% metáfases Ph+ (completa + parcial).
- Respuesta citogenética menor: >35% metáfases Ph+.

Respuesta molecular

Respuesta molecular temprana (EMR): BCR-ABL1 transcritos menor o igual a 10% por QPCR(IS) a tres y seis meses.

- Respuesta molecular mayor (MMR): BCR-ABL1 transcritos 0.1% por QPCR(IS) o mayor o igual a 3 log de reducción en BCR-ABL1 ARNm del basal estandarizado si QPCR no está disponible
- Respuesta completa molecular (CMR): no detectable BCR-ABL1 ARNm por QPCR (IS) usando un ensayo con sensibilidad de al menos 4.5 logs abajo del basal estandarizado. CMR se describe de manera variable y es mejor definido por el ensayo del nivel de sensibilidad (por ejemplo MR4.5).

Recaída

- Cualquier signo o pérdida de respuesta (definido como recaída hematológica o citogenética).
- Incremento de 1-log en las concentraciones de transcritos BCR-ABL1 con pérdida de respuesta molecular mayor, debe evaluarse la médula ósea por pérdida de respuesta citogenética completa, pero no se define como recaída.

Respuesta subóptima (datos de alarma)

El panel de expertos de la *European Leukemia Net* (ELN) emitió recomendaciones para clasificar a los pacientes en tres subgrupos con base en la respuesta al tratamiento. El subgrupo que responde entre la respuesta óptima y la falla se denominó de respuesta subóptima, en el que el pronóstico y el mejor enfoque terapéutico no estaban claros. Los pacientes en este grupo pueden beneficiarse de continuar con el tratamiento con imatinib a la misma dosis, incrementar la dosis o cambiar a un inhibidor de tirosina cinasa de segunda generación. La actualización de 2013 de estas recomendaciones nombró este grupo intermedio con “alerta”, por lo que los pacientes deben mantener el tratamiento y someterse a una estrecha vigilancia obligatoria debido a la alta probabilidad de fracasos del tratamiento en el futuro (NE 2+, GR C).³⁷

El término de respuesta subóptima al imatinib se introdujo por primera vez en las guías de la ELN y se definió como no respuesta citogenética a los tres meses, menor respuesta citogenética parcial a los seis meses, respuesta citogenética parcial a los 12 meses y menor respuesta molecular mayor a los 18 meses. Sin embargo, estas definiciones no son válidas para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como primera línea de tratamiento. Jabbour y colaboradores propusieron recientemente que para este grupo de pacientes las respuestas citogenéticas completa y parcial a los tres meses deben considerarse respuestas óptima y subóptima, respectivamente.³

El término subóptimo puede reemplazarse por el término “alerta”, lo que significa que la respuesta debe vigilarse más cuidadosamente y que el paciente puede ser elegible para recibir tratamientos potencialmente mejores.²

Las respuestas se categorizan como “warning” o alerta o respuesta subóptima si algunos criterios citogenéticos o moleculares no se alcanzan durante el tratamiento. La ELN define la respuesta como “alerta” cuando:³⁷

Basal: alto riesgo o anomalías clonales cromosómicas en células Ph+.

A los tres meses: BCR-ABL1 >10%, Ph positivo 36 a 95% o ambas circunstancias.

A los seis meses: BCR-ABL1 1 a 10%, Ph+ 1 a 35% o ambas circunstancias.

A los 12 meses: BCR-ABL1 0.1 a 1%.

Después y en cualquier momento: anomalías clonales cromosómicas en células Ph- (-7 o 7q).

Hay una considerable variabilidad en el nivel de respuesta molecular lograda con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica. Estas diferencias pueden ser resultado del variable apego al tratamiento, por lo que se estudiaron 87 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con imatinib a dosis de 400 mg diarios, con media de edad de 59.7 años, que lograron una respuesta citogenética completa y a quienes se les vigiló el apego durante tres meses. En este estudio se concluyó que en pacientes tratados con imatinib durante varios años, el mal apego es la principal razón para obtener una respuesta molecular inadecuada (Cuadro 14).³⁸

Dos estudios demostraron cómo los pacientes logran una respuesta molecular mayor (MMR) después del cambio de tratamiento a nilotinib. En el estudio ENESTcmr fase III, multicéntrico, con distribución al azar, se compararon las respuestas cinéticas y moleculares de los pacientes con enfermedad detectable después de 24 meses de tratamiento, se encontró que 22 pacientes en el

Cuadro 14. Factores que intervienen en la respuesta subóptima al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa³

Mal cumplimiento por parte del paciente (apego)
Variación individual en el metabolismo del fármaco
Expresión aberrante de los transportadores del fármaco
Diferencias en la biología intrínseca de la enfermedad, que pueden resultar en competencia entre clones altamente sensibles a un inhibidor particular y los resistentes

Adaptado de la referencia 3.

grupo de nilotinib y 24 en el grupo de imatinib no habían alcanzado la respuesta molecular mayor después de 24 meses y la probabilidad de observar respuesta molecular mayor y respuesta molecular 4.5 fue de 83 vs 53% y 29 vs 3%, respectivamente.³⁷

Criterios de falla terapéutica

Las guías actuales de la NCCN recomiendan realizar un análisis mutacional tras el fracaso del tratamiento, respuesta subóptima o progresión de la enfermedad. Recomiendan hacer estudios a los pacientes antes o durante el tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa para detectar tempranamente las mutaciones y guiar a los médicos a otros tratamientos antes de la resistencia o antes de que los pacientes progresen a fases más avanzadas (NE 1+, GR A).³⁹

Cambio a tratamiento de segunda línea

El cambio a un tratamiento con un inhibidor de tirosina cinasa de segunda generación mejora significativamente la probabilidad de obtener respuesta molecular mayor, comparado con “esperar y observar” con 42 vs 24% de los pacientes con mejoría de la respuesta molecular mayor a 12 meses y 64 vs 43% a los 24 meses (NE 2+, GR C).³⁷

La diferencia más significativa entre los pacientes que cambiaron a otro inhibidor de tirosina cinasa y los que mantuvieron el mismo tratamiento fue

la probabilidad de obtener una respuesta molecular mayor y, por tanto, estos pacientes entraron en el grupo de pacientes clasificados como respondedores óptimos. También se demostró que el cambio en el tratamiento puede ser efectivo aun después de un largo periodo en el grupo de “alerta”. Estas observaciones validan las de un pequeño subgrupo de 52 pacientes en el estudio ENESTcmr, en el que los pacientes con respuesta tardía con distribución al azar en el grupo de nilotinib lograron una alta incidencia de respuesta molecular mayor y respuesta molecular 4.5 (MR^{4,5}), comparados con el grupo que permaneció en imatinib. Este estudio demuestra que el cambio a un inhibidor de segunda generación tiene altas probabilidades de mejorar la respuesta molecular; sin embargo, este beneficio aún no se correlaciona con una ventaja en los resultados de supervivencia y muestra que continuar con imatinib con un seguimiento más cercano es una buena estrategia, una vez que se logra la respuesta citogenética completa (NE 2+, GR C).³⁷

Programa de uso compasivo en México

En octubre de 2006 se inició un programa de uso compasivo con nilotinib (PUCN), lo que permitió tener experiencia nacional en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+ (en todas las fases) resistente o intolerante a imatinib. Iniciaron 51 pacientes con dosis de 400 mg dos veces al día. En los primeros 47 pacientes, 44% estaba en fase acelerada, 40% en fase crónica y 15% en fase blástica; 59% tenía enfermedad avanzada. La tasa de respuesta hematológica global fue de 79%, 11 pacientes (23%) obtuvieron respuesta citogenética completa con respuesta molecular en 5 (10%), incluidos 3 (6%) con respuesta molecular mayor y 2 (4%) con respuesta molecular completa. En fase avanzada, la tasa de respuesta citogenética fue alta, incluidas algunas respuestas moleculares. Esto demuestra que nilotinib es un tratamiento con buena eficacia clínica y aceptable perfil de seguridad (Cuadro 15).¹¹

Cuadro 15. Ensayos clínicos internacionales fase 2 y 3 efectuados en México¹¹

Tipo de estudio	Centros	Número de pacientes	Resultados
Ensayo clínico fase 2 de acceso expandido con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes al interferón en todas las fases de la enfermedad	Tres hospitales de la ciudad de México, dos del IMSS (CMN La Raza y SXXI) y uno privado (Ángeles Pedregal)	Experiencia del CMN La Raza IMSS fue en 28 pacientes	La supervivencia global, supervivencia libre de progresión y el perfil de seguridad fueron similares a los observados en el estudio fase 2 publicado
Ensayo clínico fase 3; CA 180-034 (optimización de dosis) con dasatinib en leucemia mieloide crónica en fase crónica resistente o intolerante a imatinib	Centro Médico Nacional La Raza, IMSS	Experiencia del CMN La Raza IMSS fue en 11 pacientes con seguimiento a siete años	La supervivencia global y libre de progresión fue de 64%, respuesta citogenética completa en 45% y respuestas moleculares mayores y completas de 36%, con sólo 9% de derrame pleural (grado 1)
Otros ensayos clínicos fase 3: ENACT, ENESTnd, LASOR, ENES-Txnd y DASISION (dasatinib)	Se desarrollaron posteriormente en diversas instituciones	ENACT siete pacientes ENESTnd siete pacientes LASOR nueve pacientes ENESTxnd siete pacientes DASISION 36 pacientes	

Adaptado de la referencia 11.

Nilotinib es un análogo de imatinib que se administra por vía oral, aprobado en México para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica o avanzada resistente o intolerante al tratamiento previo con imatinib. Tiene 20 a 50 veces mayor actividad *in vitro* contra BCR-ABL en comparación con imatinib y es eficaz contra la mayor parte de las mutaciones de BCR-ABL. Se realizó un estudio para describir los resultados de un grupo de pacientes que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento en el Hospital de Especialidades Núm. 25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, México. Se incluyeron 16 pacientes (10 hombres y 6 mujeres) con límites de edad de 24 y 75 años. Todos recibieron imatinib a dosis de 400 mg/día; en siete de ellos se incrementó la dosis a 600 mg/día y en uno a 800 mg/día. El cambio de tratamiento por nilotinib se debió a intolerancia, resistencia y progresión de la enfermedad. Los 16 pacientes consiguieron respuesta hematológica, dos de los pacientes que habían sido intolerantes al imatinib obtuvieron remisión molecular mayor. Los autores concluyen que a una década de introducción del imatinib, existen subgrupos de pacientes con leucemia mieloide crónica que

no logran respuesta óptima o la pierden en el transcurso del tiempo. Estos grupos comparten situaciones de riesgo y requieren tratamientos más eficaces.⁴⁰

La resistencia a imatinib coloca a los pacientes con leucemia mieloide crónica en una situación de riesgo. Dasatinib es una molécula activa en todas las fases del padecimiento, por lo que se realizó un estudio para evaluar la eficacia clínica de dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada resistente a imatinib, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 25 del IMSS de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, con 12 pacientes. Siete mujeres y cinco hombres con edades entre 31 a 59 años recibieron dasatinib a dosis de 100 mg/día como segunda línea de tratamiento. El tiempo de evolución de la leucemia al momento de iniciar el dasatinib fue entre 6 meses y 12 años. Diez pacientes lograron al menos una respuesta hematológica satisfactoria. La mediana de supervivencia global después del inicio de dasatinib es de 11 meses. Los autores concluyen que dasatinib es una opción eficaz para pacientes con leucemia mieloide crónica resistente al imatinib.

El perfil de seguridad del fármaco permite atender a los pacientes de manera ambulatoria. La aparición de mutaciones es un evento frecuente en esta etapa de la enfermedad.⁴¹

Tratamiento de tercera línea o trasplante

El aloinjerto induce remisiones moleculares particularmente en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, pero también puede producir remisiones negativas BCR/ABL en pacientes con crisis blástica. Uno de los obstáculos para trasplantar a los pacientes con leucemia mieloide crónica es la edad. Por lo general, a pacientes mayores de 40 años no se les trasplanta por la alta morbilidad y mortalidad del procedimiento; sin embargo, con el trasplante no mieloablutivo el límite de edad cambia.¹⁶

La leucemia granulocítica crónica es en la actualidad la indicación más frecuente de trasplante alogénico de células hematopoyéticas y es la única opción verdaderamente curativa del padecimiento en el sentido que produce remisiones moleculares; sin embargo, su costo, la necesidad ideal de contar con un donador relacionado HLA idéntico, la enfermedad de injerto contra huésped y la edad avanzada de muchos pacientes limitan la prescripción frecuente de esta modalidad de tratamiento.⁴²

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se ha convertido en un tratamiento de rescate para los casos de resistencia al imatinib. En la mayor parte de las circunstancias, los signos tempranos de progresión de la enfermedad deben detectarse apropiadamente por medio de tamizaje y una vigilancia estricta. El trasplante está indicado idealmente antes de la progresión clínica o hematológica de fase acelerada a fase blástica. Además, induce una remisión durable en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica en alrededor de 20% de los pacientes (NE 2+, GR C).⁴³

La causa principal por la que los trasplantes alogénicos de médula ósea logran el control hematológico, citogenético y molecular de la leucemia granulocítica crónica es el efecto de injerto contra leucemia, parte del efecto de injerto contra huésped. Durante muchos años se pensó que los trasplantes de médula ósea “curaban” porque se administraba al paciente –y a su tumor– una gran cantidad de quimioterapia; sin embargo, ahora es claro que es la inducción del efecto de injerto contra huésped –y contra su tumor– “efecto de injerto contra tumor”, el que realmente “cura” varias neoplasias, entre ellas la leucemia granulocítica crónica. También es posible inducir el efecto de “injerto contra tumor” al realizar los trasplantes de médula ósea con quimioterapia a dosis reducidas.⁴²

El objetivo es producir inmunosupresión en el receptor para que no rechace las células hematopoyéticas del donador, que a la larga reemplazarán las células hematopoyéticas del receptor e inducirán el efecto de injerto contra huésped, que incluye el efecto de “injerto contra tumor”.⁴²

En el Departamento de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y longitudinal que revisó los expedientes de pacientes con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia en el periodo de 1992 a 2009, formando dos grupos (Cuadro 16).⁴⁴

Se obtuvo remisión hematológica en 44 pacientes y remisión citogenética completa en 28 pacientes, la enfermedad progresó en 5 pacientes a fase acelerada y en 4 a fase blástica del grupo de imatinib. El número de muertes fue cuatro veces mayor en el grupo de trasplantados ($p=0.0009$). La supervivencia global a los 100 meses fue a favor del grupo de imatinib ($p=0.0001$). Después de seis años, los pacientes trasplantados no demostraron

Cuadro 16. Comparación de los grupos del estudio retrospectivo, comparativo y longitudinal realizado en el Departamento de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSSTE en el periodo 1992 a 2009⁴⁴

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Injertos obtenidos de donador vivo relacionado. Células hematopoyéticas obtenidas de médula ósea o sangre periférica		Imatinib
Número de pacientes	36 pacientes	46 pacientes
Edad promedio	30 años	
Hombres/mujeres	20/16	23/23
Máxima edad para mieloblación: 45 años.	Busulfán 1 mg/kg cada 6 horas (16 dosis) y ciclofosfamida 120 mg/kg IV dividida en dos dosis. 28 pacientes con trasplantes mieloablativos	Inicio de tratamiento en el primer mes de diagnóstico en 36 casos. Los otros 10 pacientes iniciaron el tratamiento en los primeros cuatro meses (mediana) con límites de 1 a 83 meses (por falta de disponibilidad de medicamento)
Máxima edad para tratamiento no mieloablativo: 65 años	Busulfán 10 mg/m ² vía oral dividida en un 3 días + fludarabina 150 mg/m ² IV dividida en 5 días. 8 pacientes con trasplantes no mieloablativos	Cada dos meses
Vigilancia de la respuesta hematológica	Cada dos meses	Cada tres meses
Vigilancia de respuesta citogenética (PCR y cariotípico)	Cada tres meses	
Número de meses para el trasplante desde el diagnóstico	Mediana de 14 meses con límites de 2 a 58 meses	-
Número de pacientes trasplantados en fase crónica/blástica	34/2	44 pacientes en fase crónica/2 pacientes en fase blástica
Tratamiento antes del procedimiento	Quimioterapia (busulfán, hidroxiurea y citarabina) en 33 pacientes. Además 30 pacientes recibieron interferón y 5 recibieron imatinib sin respuesta citogenética	Dosis de imatinib: 400 a 800 mg/día (mediana de 500 mg)

Adaptado de la referencia 44.

progresión de la enfermedad. Después de 17 años de iniciado este programa, los pacientes mostraron mayor probabilidad de supervivencia global, sin progresión de la enfermedad y remisión citogenética.⁴⁴

En este estudio los autores concluyeron que la supervivencia libre de progresión a 100 meses es superior con imatinib que con el trasplante ($p=0.00009$). La diferencia está determinada por la alta mortalidad asociada con el procedimiento del trasplante. Después de seis años se ha establecido en los pacientes que sobreviven al trasplante sin progresión de la enfermedad y remisión citogenética persistente.⁴⁴

Un panel de la Sociedad Americana de Hematología concluyó que si los pacientes son trasplantados durante la fase crónica de la enfermedad, la supervivencia libre de progre-

sión es de aproximadamente 50% después de cinco años.⁴⁴

Desde hace más de dos décadas, el Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz, de Puebla, inició un programa de trasplantes de células hematopoyéticas. Desde el 5 de mayo de 1993 y hasta el 28 de febrero de 2013 se efectuaron 301 trasplantes de células hematopoyéticas autólogas y alogénicas, incluidas las células placentarias y células haploidénticas, lo que convirtió a este programa en el más grande a nivel privado en todo el país.⁴⁵

Las características sobresalientes del método aplicado en los trasplantes alogénicos son: conducción extrahospitalaria de los trasplantes, esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, baja morbilidad y mortalidad de los procedimientos, disminución de la incidencia y

gravedad de la enfermedad injerto contra huésped y menos transfusiones de hemoderivados y de factores de crecimiento, lo que influye en el abatimiento de los costos.⁴⁵

El seguimiento a largo plazo es obligatorio para probar que el logro de la remisión molecular está asociado con una larga supervivencia y supervivencia libre de enfermedad.¹⁶

Recomendaciones para el trasplante

El CGE recomienda que en caso de trasplante deberán considerarse la edad (menores de 60 años) y comorbilidades existentes.

Serán aptos para someterse a trasplante alogénico los siguientes casos: pacientes con mutación T315I, falta de respuesta a los inhibidores de tirosina cinasa disponibles, fase blástica de la enfermedad.

Poblaciones especiales: adultos mayores, embarazo

Adultos mayores

La mediana de edad al diagnóstico de la leucemia mieloide crónica reportada en estudios clínicos es generalmente de 50 a 55 años. Una proporción significativa de pacientes con leucemia mieloide crónica son adultos mayores, de acuerdo con la definición más aceptada de "adulto mayor" (edad mayor de 65 años).⁴⁶

La importancia de la edad en la era del imatinib se ha investigado en varios estudios, lo que llevó a la reevaluación de su significado pronóstico. En el estudio GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*) mostró respuestas hematológicas y citogenéticas más bajas en pacientes adultos mayores (mayores de 65 años), pero con supervivencia global similar con mediana de 36 meses de seguimiento. En tres estudios prospectivos,

multicéntricos, se incluyeron 559 pacientes de los que 115 tenían edad igual o mayor de 65 años; después de una mediana de seguimiento de 60 meses, las tasas de respuestas hematológicas, citogenéticas y moleculares fueron idénticas en pacientes jóvenes y adultos mayores, mientras que la supervivencia fue significativamente inferior en los adultos mayores. Esta supervivencia más baja está determinada principalmente por factores relacionados con la edad y las comorbilidades, más que con la progresión de la enfermedad, por lo que una evaluación geriátrica (estado de fragilidad) puede ser de ayuda en la decisión de tratar a los pacientes. La edad tuvo relevancia cuando las estrategias terapéuticas, como el imatinib, no estaban disponibles; sin embargo, actualmente la edad *per se* no debe ser una limitación para tratar pacientes con leucemia mieloide crónica con imatinib y la inclusión de estos pacientes debe fomentarse.⁴⁶

Recomendaciones en adultos mayores. El grupo de médicos hematólogos que participaron en el consenso recomienda que en adultos mayores de 65 años deberán evaluarse las comorbilidades y la función cardiopulmonar y metabólica para la selección del inhibidor de tirosina cinasa. (CGE)

Embarazo

Las neoplasias hematológicas durante el embarazo son poco frecuentes: el tratamiento de las mismas plantea desafíos para la paciente y para el equipo médico, debido a que el tratamiento tiene riesgos para la madre y para el feto y deben considerarse las preferencias de la paciente con respecto a la continuación del embarazo.⁴⁷

Se estima que la leucemia ocurre en aproximadamente 1 por cada 750,000 a 100,000 embarazos; en menos de 10% de estas pacientes se trata de leucemia mieloide crónica.⁴⁸

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia de crecimiento relativamente lento que se puede manifestar con leucostasia severa y complicaciones vasculares, afectando adversamente los resultados en la madre y en el feto.⁴⁷

Imatinib es el patrón de referencia de tratamiento en pacientes no embarazadas con leucemia mieloide crónica (NE 2+, GR C).⁴⁷ En un estudio de Pye y colaboradores, 50% (63 de 125) de las mujeres expuestas al imatinib durante el embarazo tuvieron recién nacidos sanos. Sin embargo, 12 recién nacidos expuestos al imatinib durante el primer trimestre del embarazo tuvieron anormalidades congénitas. Los inhibidores de segunda generación también son teratogénicos.⁴⁷

Un aspecto con información limitada es el potencial efecto de este fármaco en la concepción y desarrollo del feto. Algunas mujeres tratadas con imatinib se enfrentan al dilema de embarazarse mientras reciben el fármaco. Al respecto hay dos consideraciones importantes: por un lado, la madre necesita tratamiento oncológico óptimo; por otro, el producto podría verse afectado por la enfermedad o por la teratogenicidad del agente antineoplásico.⁴⁸

En la leucemia mieloide crónica pueden ocurrir dos escenarios. El primero es cuando la mujer con leucemia mieloide crónica tratada con imatinib u otro inhibidor de tirosina cinasa desea embarazarse; el otro es cuando la leucemia mieloide crónica se diagnostica en una paciente ya embarazada. En el primer escenario es debatible si el imatinib debe suspenderse, porque esto se asocia con un elevado riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que la decisión debe individualizarse en cada caso. Hay dos grandes estudios en los que se evaluó el tratamiento con interferón durante el embarazo, se incluyeron 40 pacientes, 8 de ellas tratadas durante el primer trimestre del embarazo. No hubo casos de malformación fetal cuando el interferón se administró como monoterapia. Por

tanto, el tratamiento con interferón alfa debe considerarse en pacientes recientemente diagnosticadas durante el embarazo. Las pacientes en el segundo trimestre del embarazo que no toleran interferón pueden tratarse con hidroxiurea o posiblemente con imatinib. La leucoféresis también puede ser una herramienta transitoria para leucorreducción.⁴⁷

En el Hospital de Especialidades Núm. 25 del IMSS de Monterrey, Nuevo León, México, se comunicó el caso de una mujer de 32 años con leucemia mieloide crónica de 11 años de evolución. Al momento del diagnóstico se inició tratamiento estándar, pero debido al poco apego terapéutico, a los dos años se le prescribió imatinib. Debido al deseo de procrear, la paciente suspendió el medicamento y se embarazó. Durante 10 meses sin tratamiento, no tuvo síntomas de progresión de la leucemia. El embarazo se interrumpió por cesárea a las 35.5 semanas de gestación; el neonato aparentemente estaba sano. En el transcurso del puerperio quirúrgico, los resultados de la biometría hemática indicaron hemoglobina de 8.7 g/dL, hematocrito de 25%, leucocitos de 22,000/L y plaquetas de 170,000/L. Se reinició tratamiento a dosis de 600 mg/día de imatinib. El tratamiento prolongado con imatinib no tuvo repercusión en el embarazo ni en el neonato. La vigilancia molecular evidenció la necesidad de reiniciarlo una vez concluido el embarazo. La eficacia y seguridad de los tratamientos actuales permiten cumplir proyectos de vida que en otro tiempo eran impensables. Se requiere la estrecha colaboración entre los miembros del equipo (ginecólogo, hematólogo) y la paciente.⁴⁸

Recomendaciones en mujeres con leucemia mieloide crónica⁴⁹

El CGE recomienda lo siguiente:

1. En las mujeres en edad reproductiva que sean diagnosticadas con leucemia

- mieloide crónica se sugiere que no se embaracen por los riesgos de malformaciones fetales e inducción de abortos asociados con la administración de inhibidores de tirosina cinasa.
2. Las mujeres con leucemia mieloide crónica que deseen embarazarse deberán estar con PCR BCR-ABL1 no detectable al menos dos años, suspender el inhibidor de tirosina cinasa tres meses e iniciar tratamiento con interferón.
 - El interferón no interviene en la síntesis de ADN, no atraviesa la barrera placentaria y es seguro durante todo el embarazo. A partir del segundo trimestre podrá reiniciarse el tratamiento con imatinib o dasatinib y mantener vigilancia bimensual con PCR BCR-ABL1.
 - No debe darse lactancia.
 3. Diagnóstico de leucemia mieloide crónica durante el embarazo. Se sugiere que en el primer trimestre se inicie interferón y sólo en caso de leucostasis, valorar la citorreducción con hidroxicarbamida, citoféresis o ambas. A partir del segundo trimestre podrá iniciarse el inhibidor de tirosina cinasa.
 4. En el caso de pacientes masculinos con leucemia mieloide crónica en edad reproductiva, se sugiere realizar criopreservación de espermatozoides previo al inicio del tratamiento con inhibidor; sin embargo, existe evidencia de que productos de pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidor no indujeron teratogenicidad.

REFERENCIAS

1. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, et al. An overview and update of chronic myeloid leukemia for primary care physicians. *Korean J Fam Med* 2015;36:197-202.
2. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012;23:72-77.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, versión 1.2016. [Actualizado: 2015; citado: diciembre 2015]. Disponible en: www.nccn.org
4. Chávez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev Inv Clin* 2009;61:221-232.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Nuñez V, et al. Frequencies of the breakpoint cluster region types of the BCR/ABL fusion gene in Mexican Mestizo patients with chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clin* 2004;56:605-608.
6. López-Hernández MA, Banda-García L, Alvarado-Ibarra M. The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience. *Rev Hematol Mex* 2014;15:164-173.
7. Cervera-Ceballos E, López-Navarro OG, Candelaria M, et al. Epidemiology and outcome of treatment of chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) with 400 mg imatinib in Mexico. *Rev Hematol Mex* 2012;13:50-51.
8. Aguayo-González A, Tuna-Aguilar EJ. Aspectos actuales de la leucemia mieloide crónica. *Rev Invest Clin* 2012;64:192-198.
9. Ibarra-Hernández A, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, et al. Datos epidemiológicos y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica con inhibidores de tirosina cinasa en el Centro Médico Nacional de Occidente. Memoria del 54º Congreso de la AMEH. Cartel A1092. *Rev Hematol Mex* 2013;14:146.
10. Who's Certified [base de datos en Internet]. Globocan 2012: Incidencia y mortalidad de todos los cánceres en México. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
11. Ayala M. Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México. *Rev Hematol Mex* 2013;14:5-7.
12. Limón-Flores JA, Pérez-Lozano U, Solís-Poblan JC, et al. El servicio de hematología del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla. Datos y cifras. *Rev Hematol Mex* 2014;15:60-68.
13. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring and management. *Am J Hematol* 2014;89:547-556.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
15. López-Garrido P, Puerta-Puerta JM, Portero-Frías MA. Guía andaluza de leucemia mieloide crónica. Disponible en: www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-ANDALUZA-LMC.pdf
16. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ramírez-Cabrera JM, et al. Molecular monitoring of the treatment of patients

- with BCR/ABL (+) chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clin* 2001;53:235-239.
17. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2014;53:55-63.
 18. Brunner AM, Campigotto F, Sadr-Zadeh H, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2013;119:2620-2629.
 19. Hughes T, White D. Which TKI? An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients. American Society of Hematology (ASH), 2013. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>
 20. Novoa-Gregorio JE, Teixeira-Fernández R. Inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un cambio en el paradigma. *Rev Hematol Mex* 2014;15:69-75.
 21. Áviles-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasa tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gaceta Médica de México* 2013;149:646-654.
 22. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
 23. Cancer.org [Actualizado: 13 Mar 2015; citado: 16 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidemielogenacronica/guiadetallada/leucemia-mieloide-mielogena-cronica-treating-treating-by-phase>
 24. Fava C, Rege- Cambrin G, Saglio G. The choice of first-line chronic myelogenous leukemia treatment. *Ann Hematol* 2015;94:123-131.
 25. Hughes TP, Hochhaus A, Brandorf S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765.
 26. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100:1146-1150.
 27. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia* 2015;1:8.
 28. Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients-systematic review and meta-analysis. *Am J Hematology* 2011;86:657-662.
 29. López-Arroyo JL, Rico-Ramos HJ, Portillo-García ML. A1203: Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mielocítica crónica. Memorias del 54 Congreso AMEH. *Rev Hematol Mex* 2013;14:141.
 30. Best-Aguilera CR, Moreno-Hernández MC, Robles-Rodríguez A, et al. A1035: Respuesta citogenética en leucemia mielocítica crónica tratada con imatinib medida en cualquier momento del tratamiento y su relación con la supervivencia libre de progresión. Memoria del 54 Congreso AMEH. *Rev Hematol Mex* 2013;14:144.
 31. Arana-Trejo RM, Ignacio-Ibarra G, Saldivar I, et al. A1038: Respuesta citogenética temprana y su correlación con la respuesta molecular en pacientes con leucemia mielocítica crónica tratados con inhibidores de tirosina cinasa. Memoria del 54 Congreso AMEH. *Rev Hematol Mex* 2013;14:144.
 32. Ayala-Sánchez M, González K, Ávila E, et al. A1135: Monitoreo cardiológico en pacientes con leucemia mielocítica crónica resistentes a imatinib tratados con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación. Memoria del 54 Congreso AMEH. *Rev Hematol Mex* 2013;14:148.
 33. Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:176-183.
 34. Mahon FX, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: The new goal of therapy? *Clin Cancer Res* 2013;20:310-322.
 35. Baccarani M, Soverini S, De Benedetti C. Molecular monitoring and mutations in chronic myeloid leukemia: how to get the most out of your tyrosine kinase inhibitor. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2014:167-175.
 36. Zhen C, Wang YL. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia. International standardization of BCR-ABL1 quantitation. *J Mol Diagn* 2013;15:556-564.
 37. García-Gutiérrez V, Puerta JM, Maestro B, et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late “warning” responses benefit from “watch and wait” or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *Am J Hematol* 2014;89:206-211.
 38. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-2388.
 39. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, et al. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:114-122.
 40. Baéz-de la Fuente E, Arellano-Severiano B, Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52:330-333.
 41. Bález-de la Fuente E, Arellano-Severiano B, Hernández-Valdés R. Eficacia clínica de dasatinib en pacientes con leucemia mielocítica crónica en fase avanzada resistente al imatinib. Memoria del 54 Congreso AMEH. *Rev Hematol Mex* 2013;14:145.
 42. Ruiz-Argüelles GJ. El efecto de injerto contra tumor en leucemia granulocítica crónica. *Rev Invest Clin* 2002;54:154-160.
 43. Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors

- and stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:368-376.
44. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, González-Avante CM. Overall survival of chronic myeloid leukemia patients treated with related donor hematopoietic stem cell transplant or imatinib. *Rev Invest Clin* 2011;63:494-499.
 45. Zamora-Ortiz G, Vélazquez-Sánchez-De-Cima S, Hernández-Reyes J y col. Veinte años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México. *Rev Hematol Mex* 2013;14:63-70.
 46. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al. Imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients. *Aging* 2011;3:1125-1126.
 47. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health* 2014;10:255-266.
 48. Báez-de la Fuente E, Arellano-Severiano B. Embarazo y leucemia mieloide crónica tratada con imatinib. Evolución y monitoreo de una paciente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52:342-345.
 49. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012;120:1390-1397.