



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: NUEVOS TRATAMIENTOS  
PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.**

Autor: Paloma Córdoba Logroño

Tutor: Javier Bécares Martínez

Convocatoria: Junio 2018

## 1. RESUMEN

---

La leucemia mieloide crónica (LCM) es una enfermedad en la que proliferan de forma excesiva precursores hematopoyéticos provenientes de la médula ósea común a las tres series celulares. Constituye un 15-20% del total de las leucemias. Es una enfermedad poco frecuente con una incidencia anual de 1-1,5 casos entre 100.000 y una prevalencia alrededor de 1 entre 17.000.

Mi trabajo tiene como objetivo elaborar una clasificación de los distintos tipos de tratamientos implicados en la leucemia mieloide crónica, así como evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), ponatinib y bosutinib.

Como conclusión, destacar que el trasplante alogénico de células madre es la única opción para la cura de la enfermedad, aunque el pronóstico de estos pacientes se ve altamente favorecido gracias al tratamiento farmacológico con inhibidores de la tirosina kinasa. Tanto el bosutinib como el ponatinib presentan una buena respuesta en la población en la que el resto de inhibidores de la tirosina kinasa no responden adecuadamente. Siendo el bosutinib el tratamiento indicado en LMC con el cromosoma filadelfia positivo en todas sus fases cuando el tratamiento de primera elección no sea la opción adecuada y el ponatinib en LMC resistente o intolerante a ITK de primera elección y/o en pacientes que presenten la mutación T135I.

### ABSTRACT

---

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease in which excessive bone marrow hematopoietic precursors proliferate to the three cell series. It constitutes 15-20% of the total leukemias. It is a rare disease with an annual incidence of 1-1.5 among 100,000 cases and a prevalence of around 1 in 17,000.

My work aims to develop a classification of the different types of treatments involved in chronic myeloid leukemia, as well as to evaluate the efficacy and safety of the new tyrosine kinase inhibitors (TKI), ponatinib and bosutinib.

In conclusion, it must be stressed that allogeneic stem cell transplantation is the only option for the cure of this disease, although the prognosis of these patients is highly favored due to the pharmacological treatment with tyrosine kinase inhibitors. Both bosutinib and ponatinib have a good response in the population in which the rest of the tyrosine kinase inhibitors do not adequately respond. Being bosutinib the

treatment indicated in CML with positive Philadelphia chromosome in all its phases when the first choice treatment is not the appropriate option, and ponatinib in CML resistant or intolerant to TKI of first choice and/or in patients who present T135I mutation.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La leucemia mieloide crónica, también conocida como leucemia mielógena crónica, es un cáncer de las células formadoras de la sangre, denominadas células mieloides, que se encuentran en la médula ósea. Es una enfermedad progresiva y relativamente lenta, pero puede transformarse en una leucemia aguda de crecimiento rápido que es difícil de tratar. Normalmente se presenta en adultos, casi nunca en niños. En la LMC las células de la médula ósea sufren un cambio o mutación genética, se produce una translocación en la que parte del cromosoma 9 se desprende y se une a una sección del cromosoma 22 formando lo que se denomina CROMOSOMA FILADELFIA(Ph). Este cromosoma está formado por dos genes BCR y ABL que se unen en un solo gen denominado BCR-ABL (gen anómalo). El gen BCR-ABL es el responsable de que se produzca una enzima anormalmente activada, la TIROSINA KINASA, que permite que los glóbulos blancos proliferen sin control. Las células leucémicas crecen y se dividen en la médula ósea, pasan a sangre pudiendo llegar otras partes del cuerpo, incluido el bazo. No existe riesgo de que una persona transmita este gen, el cromosoma Filadelfia no se transmite de padres a hijos.(3)(4).

### SÍNTOMAS Y SIGNOS

Frecuentemente las personas con LMC son asintomáticas debido a la lenta progresión de la enfermedad, lo que quiere decir que puede pasar mucho tiempo hasta que los síntomas aparezcan. En general, los síntomas son leves al principio y empeoran gradualmente con el paso del tiempo. Los síntomas son:

- Debilidad
- Cansancio
- Sudores nocturnos

-Pérdida de peso

-Fiebre

-Dolor óseo

-Hinchazón abdominal o molestias debido al bazo agrandado. Esto puede ser particularmente evidente en la parte superior izquierda del abdomen

-Sensación de saciedad cuando no ha comido mucho

-Comezón

-Sangrado (3)(4)

## FACTORES DE RIESGO

-Exposición a la radiación

-Edad: aumenta con la edad

-Incidencia según el sexo: ligeramente más común en hombres.

El riesgo de desarrollar LMC no parece verse afectado por el hábito de fumar, la alimentación, la exposición a sustancias químicas ni infecciones. Tampoco es hereditaria. (3)

*Como prevención se recomienda evitar la exposición a altas dosis de radiación ya que la edad y el sexo no son factores controlables.*

## DIAGNOSTICO

Muchas personas son diagnosticadas sin haber presentado síntomas de la enfermedad. Es frecuente que el diagnóstico de la LMC se detecte con una analítica de rutina, al observar en el hemograma una gran leucocitosis.

Los médicos utilizan muchas pruebas para diagnosticar, conocer el alcance de la enfermedad y determinar qué tratamiento podría funcionar mejor.

**1. Análisis de sangre:** Se realiza un hemograma completo (complete blood count, CBC), recuento sanguíneo completo que nos proporciona información sobre los distintos tipos de células sanguíneas. Las personas con LMC presentan:

- Niveles altos de glóbulos blancos (pueden ser indicadores de otra afección, no solo de la leucemia).
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).
- Aumento o disminución de plaquetas.

Los dos últimos suelen presentarse cuando la enfermedad está más avanzada.

**2. Aspiración o biopsia de la medula ósea:** Una biopsia es la única manera segura para que un médico determine si hay cáncer en un área concreta del cuerpo.

Estas dos pruebas se realizan normalmente al mismo tiempo, se realiza la aspiración e inmediatamente después la biopsia de la medula ósea. Se toma una pequeña muestra de tejido que será analizada en un laboratorio donde se comprueba si hay células leucémicas o no. Puede realizarse tras comenzar el tratamiento para comprobar la evolución de la enfermedad.

**3. Pruebas genéticas:** Permiten confirmar la presencia del cromosoma Filadelfia y/o la presencia del oncogén BCR-ABL lo que facilita la elección del tratamiento más adecuado.

- Citogenética o cariotipado: Permite evaluar la cantidad, tamaño, forma y disposición de los cromosomas (el cromosoma Filadelfia es una versión más corta del cromosoma 22). Las muestras de sangre o medula ósea tienen que ser cultivadas ya que los cromosomas se ven mejor cuando la célula se está dividiendo. Esta prueba se realiza para monitorear que tan bien funciona el tratamiento y si disminuyen las células con cromosoma Filadelfia.
- Hibridación in situ con fluorescencia: Se usa para observar secciones específicas del oncogén BCR-ABL que se tiñen gracias a unos tintes especiales que se adhieren a ciertos genes o partes del cromosoma. Es una prueba más rápida que el cariotipado lo que permite monitorear durante el tratamiento.

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Prueba muy sensible que nos permite identificar el oncogén BCR-ABL en las células leucémicas aun cuando los médicos no detectan el cromosoma Filadelfia mediante pruebas citogenéticas. Al igual que las dos anteriores las muestras pueden ser de sangre o medula ósea, también se utiliza para monitorear el tratamiento. Puede detectar 1 célula anormal mezclada entre 1 millón de células sanas.

4. **Pruebas por imágenes:** Los médicos utilizan estudios por imágenes que producen fotos del interior del cuerpo para averiguar si la leucemia está afectando a otras partes del cuerpo como el bazo o el hígado (inflamados).

- Tomografía computarizada: Detecta si los ganglios linfáticos u otros órganos están agrandados. Crea una imagen tridimensional del interior del cuerpo. A veces se administra un tinte especial que sirve de medio de contraste.

- Ecografía (ultrasonido): Usa ondas de sonido de alta frecuencia para crear una imagen del interior del cuerpo que nos permite observar ganglios linfáticos y órganos inflamados. Es una técnica más fácil y no utiliza radiación.

## FASES

La LMC se divide en 3 fases distintas: crónica, acelerada y blástica. Estas fases ayudan a planificar el tratamiento y predecir el pronóstico.

### 1. FASE CRÓNICA

Menos de 10% de células en sangre y medula ósea son blastocitos (glóbulos blancos inmaduros). (5) Pueden aparecer síntomas o no, si están presentes son leves y desaparecen cuando comienza el tratamiento. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en esta fase (90% aproximadamente). Normalmente responden a tratamientos convencionales. (3)

### 2. FASE ACELERADA

Entre un 10-19% de las células en sangres y medula ósea son blastocitos. (5) También se consideran pacientes en fase acelerada si presentan:

- ✓ Altos recuentos de basófilos en la sangre (20% de basófilos en sangre periférica).
- ✓ Recuento de glóbulos blancos elevados que no bajan con tratamiento.
- ✓ Recuentos de plaquetas muy altos o muy bajos que no es causado por el tratamiento.
- ✓ Nuevos cambios cromosómicos en las células leucémicas.

Los síntomas en esta fase son fiebre, falta de apetito y pérdida de peso. Responden peor a tratamientos que la LMC en fase crónica. (3)

### 3. FASE BLÁSTICA

Un 20% o más de las células en sangre y medula ósea son blastocitos. Cuando se presenta cansancio, fiebre y bazo agrandado durante la fase blástica se denomina CRISIS BLÁSTICA. (5). A menudo durante esta fase las células blásticas se propagan a tejidos y órganos. (3)

*Sin un tratamiento eficaz la LMC en fase crónica puede avanzar a fase acelerada y posteriormente a fase blástica en aproximadamente 6-8 años.*

### 3. OBJETIVOS

---

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliografía sobre la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos empleados en la LMC; Ponatinib y Bosutinib, así como estudiar los beneficios que estos fármacos presentan frente a terapias anteriores.

Además, se realiza un pequeño recorrido sobre el concepto de LMC, factores de riesgo asociados a esta patología, signos y síntomas, diagnóstico y tratamientos, para poder determinar cuál es la mejor opción para el paciente dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre.

### 4. METODOLOGÍA

---

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de información basándonos en diferentes libros, artículos científicos, páginas web, guías clínicas y documentos que estuvieran en relación con el objeto de este trabajo, siendo MEDLINE Y PubMed las principales fuentes de información.

## 5. RESULTADO Y DISCUSIÓN

---

Los medicamentos de terapia dirigida son el tratamiento principal para la LMC. Algunos pacientes podrían necesitar otros tratamientos, tal como: interferón, quimioterapia, radioterapia, cirugía y trasplante de células madre.

### 1. TERAPIA DIRIGIDA.

Es un tipo de tratamiento para la LMC dirigido contra una proteína denominada encima tirosina kinasa BCR-ABL, que promueve la proliferación y supervivencia de las células malinas de la LMC. Los inhibidores de la tirosina kinasa atacan directamente a las células que tienen BCR-ABL sin afectar a las células normales del organismo. (7)

Son el tratamiento de primera elección en LMC. Su eficacia es superior a cualquier otra clase de medicamento y son especialmente eficaces en fase crónica.

Dentro de los ITK tenemos los:

#### ITK CLÁSICOS:

##### Imatinib (Gleevec)

##### a) ¿QUÉ ES?

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa, del grupo de las tirfostinas, que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa in vitro, a nivel celular, e in vivo. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares. (8).

##### b) INDICACIONES

Está indicado en:

- Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia (bcr-abl) positivo (Ph +) de diagnóstico reciente para los que el trasplante de médula ósea no se considera como tratamiento de primera línea.
- Pacientes pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o en crisis blástica.
- Pacientes adultos con LMC Ph + en crisis blástica.

- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía. (11)

#### c) MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la tirosina kinasa producida por la anomalía cromosómica creada por el cromosoma de Philadelphia, anomalía que ocasiona la leucemia mieloide crónica. También actúa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. El imatinib también es un inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), para el factor de células troncales (SGF), c-Kit, e inhibe los procesos celulares mediados por ambos factores de crecimiento. In vitro, el imatinib inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células de tumores del estroma gastrointestinal (GIST), las cuales expresan una mutación kit activa. (8)

#### Dasatinib (Sprycel®)

##### a) ¿QUÉ ES?

El dasatinib es un inhibidor selectivo de la kinasa BCR-ABL y de las kinasas de la familia SRC junto con otras kinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, los receptores kinasa de las efrinas (EPH) y el receptor del PDGF- $\beta$ . (9)

##### b) INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).
- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. (12)

#### c) MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la actividad de la kinasa BCR-ABL y de las kinasas de la familia SRC junto con otras kinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, las kinasas del receptor ephrin (EPH) y el receptor del PDGFβ. (9)

#### Nilotinib (Tasigna®)

##### a) ¿QUE ES?

Es un potente inhibidor de la actividad tirosina kinasa Abl de la oncoproteína Abl-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. (10)

##### b) INDICACIONES

Esta indicado en:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica,
- Pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica,
- Pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.(13)

#### c) MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia +. (10)

## ITK NO CLÁSICOS:

### Bosutinib (Bosulif®)

El bosutinib es un inhibidor de la tirosina kinasa que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente a otros inhibidores de la tirosina kinasa como el imatinib, nilotinib y dasatinib. (7)

- a) **MECANISMO DE ACCIÓN:** el bosutinib inhibe la quinasa anormal Bcr-Abl que promueve la leucemia mieloide crónica, uniéndose al dominio quinasa de esta enzima. El bosutinib es además un inhibidor de la familia de quinasas Src, que incluye Src, Lyn y Hck; bosutinib inhibe mínimamente el receptor de PDGF y c-Kit(7)
- b) **INDICACIONES:** indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.(14)
- c) **POSOLOGÍA:** La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg oral, una vez al día, administrada con alimentos. Si se produce olvido de alguna toma y han transcurrido más de 12 horas se debe saltar la toma y administrar al día siguiente en el horario habitual. Considerar escalada de dosis a 600 mg diarios en pacientes que no hayan alcanzado respuesta hematológica completa (CHR) en la semana 8 de tratamiento o que no hayan alcanzado respuesta citogenética completa (CCyR) en la semana 12 y que además no hayan presentado efectos adversos grado 3 o superior. (6)
- d) **EFICACIA CLÍNICA:**

Tras realizar una búsqueda bibliografía en PUBMED y comparando con la ficha técnica del bosutinib, nos centramos en dos estudios que evalúan la indicación objeto de estudio.

#### **- Estudio clínico en pacientes con LMC en fase crónica sin tratamiento previo.**

Bosutinib fue estudiado inicialmente como tratamiento para LMC de 1ª línea vs imatinib. Se realizó un estudio de eficacia y seguridad de fase 3, internacional,

multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo, en pacientes recién diagnosticados de LMC Ph+ en fase crónica. (14)

El objetivo principal del estudio fue comparar la RCyC a 1 año en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticados, a quienes se les administró bosutinib en comparación con los que recibieron imatinib.(14).No se lo logró alcanzar el objetivo del estudio , ya que se demostró que el imatinib era superior al bosutinib. La indicación en 2ª línea también fue desestimada, porque no existen datos de eficacia del bosutinib frente a ITK ya aprobados (dasatinib, nilotinib). (6)(14)

**- Estudio clínico realizado en pacientes con LMC en fase crónica, acelerada y blástica, resistente o con intolerancia a imatinib.**

El estudio pivotal se trata de un ensayo de fase 1/2, multicéntrico, abierto, de un único brazo para evaluar la eficacia y la seguridad de bosutinib 500 mg una vez al día, en pacientes con LMC resistente o intolerantes al menos a imatinib, tratados previamente con un ITK (imatinib) o con más de un ITK (imatinib seguido de dasatinib y/o nilotinib), empleando cohortes independientes para la enfermedad en fase crónica, acelerada y blástica (14).

La Agencia Europea del medicamento(EMA) solicita, en un análisis post-hoc, la especificación de resultados de eficacia y seguridad en un subgrupo de pacientes identificados en el EC pivotal y que no respondieron al tratamiento con imatinib sólo, ni al tratamiento con imatinib o alguno de los ITK de segunda generación (nilotinib y/o dasatinib) y para los que se consideró que los ITK restantes no eran apropiados por la presencia de comorbilidades, de intolerancia a otros ITK o por la presencia de mutaciones que les hacían resistentes a las alternativas disponibles. Este subgrupo de pacientes se denominó high medical need, y son los pacientes que realmente cumplen la indicación aprobada y objeto de estudio. (6)

En 2012, la FDA (Food and Drug Administration: Administración de Medicamentos y Alimentos) aprobó el bosutinib para tratar la LMC, cuando 1 de los otros ITK no resultó eficaz o si un paciente experimentó demasiados efectos secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen diarrea, náuseas y vómitos, niveles bajos de células sanguíneas, dolor abdominal, cansancio, fiebre, reacciones alérgicas y problemas hepáticos. (4)

## Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional". Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. (14)

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y LA Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario (14).

### Ponatinib (Iclusig®)

El ponatinib (Iclusig®) es el inhibidor de la tirosina kinasa más reciente dirigido a la proteína BCR-ABL. Debido a ciertos riesgos de algunos efectos secundarios graves, este medicamento se usa solamente para el tratamiento de pacientes de LMC en los que todos los otros inhibidores de la tirosina cinasa no hayan surtido efecto, o cuyas células de la leucemia presentan cierto cambio genético conocido como mutación T315I. Esta mutación ocurre en las células de leucemia de algunos pacientes con LMC que son tratados con un inhibidor de la tirosina kinasa, y previene que otros ITKs funcionen. El ponatinib es el primer inhibidor de la tirosina cinasa que funciona contra las células de la leucemia mieloide crónica que presentan dicha mutación. (4)

La FDA también aprobó el ponatinib en 2012 para los pacientes cuando 1 de los otros ITK no resultó eficaz o si un paciente experimentó demasiados efectos secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen presión arterial alta, erupción, dolor abdominal, cansancio, dolor de cabeza, piel seca, estreñimiento, fiebre, dolor articular y náuseas. La FDA también advierte que este fármaco puede causar problemas cardíacos, estrechamiento grave de los vasos sanguíneos, coágulos sanguíneos, accidente cerebrovascular o problemas hepáticos. (4)

- a) MECANISMO DE ACCIÓN: Potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Ponatinib inhibe la actividad de tirosina kinasa de ABL y ABL mutante T315I (15).

## b) INDICACIONES:

Iclusig está indicado en pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I
- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I. (15)

## c) POSOLOGÍA:

La dosis recomendada de ponatinib es de 45 mg/día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Se deberá ajustar la dosis según efectos adversos. Se debe administrar con o sin alimentos, sin triturar. Una vez resueltos los efectos adversos se deberá considerar el aumento a 45 mg/día. (6)

## d) EFICACIA CLÍNICA:

Se han evaluado la seguridad y la eficacia de Iclusig en pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina kinasa en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo. Todos los pacientes recibieron 45 mg de Iclusig una vez al día, con la posibilidad de reducciones e interrupciones de la dosis, seguidas de reanudación e incremento de la dosis. Se asignó a los pacientes a una de seis cohortes en función de la fase de la enfermedad (LMC FC, LMC FA o LMC FB/LLA Ph+), la resistencia o intolerancia (R/I) a dasatinib o nilotinib y la presencia de la mutación T315I. El estudio está actualmente en curso. (15).

Se incluyó en el ensayo a 449 pacientes, de los cuales 444 fueron aptos para análisis. Esos 5 pacientes no fueron incluidos en la evaluación de eficacia ya que no se confirmó que presentaran la mutación T315I. Con respecto a los pacientes que sí que presentaban la mutación el ponatinib es el único ITK aprobado por la EMA con actividad específica. La mutación T315I presenta un 15-20% de todas las mutaciones presentes en LMC resistente. Las tasas de respuesta fueron mayores en pacientes resistentes a otras terapias

y con la mutación T135I. Aun así una análisis multivalente mostró que la presencia de la mutación no es un predictor de la respuesta, si no que la respuesta dependía de las características clínicas del paciente, siendo los más jóvenes menos pretratados capaces de recibir dosis más altas sin efectos adversos considerables (independientemente del estado de la mutación T135I). (6)

En noviembre 2013, es emitida una alerta por la Agencia Europea del Medicamento en la que se revisan EA con ponatinib por la aparición de eventos vasculares oclusivos, con más incidencia que la observada y reflejada en su ficha técnica tras la comercialización del medicamento. Se recomienda la vigilancia de aparición de fenómenos tromboembólico y oclusión vascular. Esta alerta supuso la retirada del fármaco por la FDA. En consecuencia la ficha técnica recoge una advertencia de que 27% de los participantes tratados con ponatinib han desarrollado coágulos o estrechamiento de los vasos sanguíneos.

El 18 de octubre de 2013 se decidió terminar con el ensayo EPIC (Evaluación de Ponatinib frente a imatinib en leucemia mieloide crónica), debido al excesivo número de episodios oclusión vascular provocados por el ponatinib. . EPIC fue un ensayo de fase III comparando Iclusig al imatinib en el tratamiento inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica. (6)

## **2. IMUNOTERAPIA.**

La terapia biológica o inmunoterapia, ayuda a combatir el cáncer estimulando las defensas naturales del cuerpo. El interferón alfa es utilizado para el tratamiento de la LMC ya que reduce el crecimiento y la división de las células leucémicas. Se administra semanal o diariamente mediante una inyección y puede causar numerosos efectos secundarios como: síntomas similares a la gripe (dolores musculares, fiebre, náuseas, cansancio...), pérdidas de razonamiento y concentración, disminución de las células sanguíneas, pérdida de energía y pérdida de apetito. El interferón era el tratamiento principal para la LMC en fase crónica hasta que se demostró que el imatinib era mejor opción. Los ITK son mejor opción ya que producen menos efectos secundarios. (3)(4).

### 3. QUIMIOTERAPIA.

En el pasado la quimioterapia era el tratamiento principal, hoy en día los más utilizados son los ITK.

- **HIDROXIUREA:** reduce la cantidad de glóbulos blancos hasta que se realiza el diagnóstico definitivo de LMC. Se administra en cápsulas regulando los niveles de células sanguíneas y reduciendo el tamaño del bazo. No reduce el porcentaje de células con cromosoma Filadelfia y no evita la fase blástica si se administra solo.
- **OMACETAXINA:** en 2012, fue aprobado por la FDA para pacientes con LMC en fase crónica o acelerada que no responde a uno de los ITK descritos anteriormente. La omacetaxina se administra a través de una inyección debajo de la piel diariamente durante 7 a 14 días. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen trombocitopenia, anemia, neutropenia, diarrea, náuseas, cansancio, debilidad, irritación de la piel donde se administró el fármaco, fiebre e infección.
- Otros medicamentos usados incluyen la citarabina (Ara-C), busulfan, ciclofosfamida y vincristina.

### 4. TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRE

Existen dos tipos de trasplantes de células madre:

- Autotrasplante (autologou, AUTO): utiliza células madre del propio paciente que se obtienen de la sangre o médula ósea y tras ser tratadas se regresan al paciente. El inconveniente es que las células de la leucemia pueden ser recogidas con las células madre por lo que no se utiliza este tipo de trasplante en LMC.
- Alotrasplante (allogeneic, ALLO): son células madre donadas, generalmente por un familiar cercano (hermano o hermana) con que el que presente buena compatibilidad. Es el único tratamiento que puede curar la enfermedad pero se utilizan con menos frecuencia ya que los ITK son muy eficaces y poseen menos efectos secundarios.

## 6. CONCLUSIÓN

---

Tras analizar los diferentes tipos de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos utilizados para la LMC, podemos llegar a la conclusión que los ITK mejoran espectacularmente el pronóstico de la enfermedad pero el trasplante alogénico sigue siendo la única opción para el tratamiento curativo. Respecto al bosutinib y ponatinib han presentado una respuesta citogenética y molecular notable, en una población en la que el resto de ITK no responde adecuadamente. No es posible establecer una comparación con la práctica clínica habitual ya que los ensayos pivotaes de ambos medicamentos solo tuvieron un brazo de tratamiento.

Aun conociendo estos datos, la elección de los diferentes tipos de ITK va a variar según la fase en la que se encuentre la LMC:

### **FASE CRÓNICA:**

- Como primera elección en esta fase tenemos los ITK tal como el imatinib (Glivec), nilotinib (Tasigna), dasatinib (Sprycel) o bosutinib (Bosulif).
- Si el primer ITK utilizado deja de cumplir su función, podemos aumentar la dosis o cambiar a otro de los ITK.
- El ponatinib (Iclusig) es el tratamiento de elección si las células de la leucemia han desarrollado la mutación T315I o después de haber agotado todas las posibilidades con el resto de ITK.
- Cambiar a otro inhibidor de la tirosina cinasa también es una opción si el paciente no puede tomar el primer medicamento debido a los efectos secundarios que le ocasiona.
- En personas que no puedan tomar estos medicamentos porque no surten efecto o por intolerancias se pueden tratar con interferón o quimioterapia.
- Un alotrasplante de células madre puede ser la mejor opción en pacientes jóvenes con donante compatible.

### **FASE ACELERADA:**

- Sin tratamiento previo, se usará un ITK. El imatinib es una opción para la mayoría de las personas, pero a dosis mayores que en la fase crónica.

-Si el paciente ya se encuentra recibiendo imatinib, se debe aumentar la dosis de este medicamento o cambiar a uno de los otros ITK (dasatinib, nilotinib o bosutinib).  
Conveniente realizar pruebas de determinación genética para comprobar si el problema es el ITK o si se han producido cambios genéticos (mutaciones).

-El ponatinib sería la opción tras el fracaso del resto de ITK.

-El interferón puede ser una opción, pero es mucho menos eficaz que durante fase crónica.

-Un alotrasplante puede ser la mejor opción para los pacientes que son lo suficiente jóvenes para ser elegibles (20 a 40% de supervivencia).

### **FASE BLÁSTICA**

- Sin tratamiento previo el imatinib a altas dosis puede ser eficaz, aunque funciona peor que en las primeras fases de la enfermedad.

- Mejor respuesta de dasatinib y nilotinib en esta fase, especialmente si no han sido utilizados anteriormente.

-El bosutinib es una opción para pacientes que previamente hayan recibido tratamiento con otro ITK.

- El ponatinib como última opción después de que se haya intentado con el resto de ITK.

- Considerar si es posible el alotrasplante en pacientes que responden a estos medicamentos y puede regresar a la fase crónica antes del trasplante.

- Importante proporcionar tratamiento paliativo, ya que la mayoría de pacientes en fase blástica no pueden curarse. La radioterapia y quimioterapia pueden ayudar reduciendo el tamaño del bazo o aliviando algunos síntomas.

### **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON LA MUTACIÓN T315I**

El ponatinib es el único ITK eficaz frente la LMC con mutación T315I.

Si el paciente no responde al tratamiento o no tolera los efectos secundarios del ponatinib puede administrarse omacetaxina (Synribo). Este medicamento quimioterapéutico ha demostrado ser eficaz en estas ocasiones.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. MedlinePlus [base de datos en internet]. Bethesda: US National Library of Medicine [Fecha de actualización 12 de diciembre de 2017; fecha de acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/chronicmyeloidleukemia.html#summary>
2. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
3. American Cancer Society. [Internet] The Association [actualizada 3 de marzo 2016; acceso 26 de abril 2018] ¿Qué es la leucemia mieloide crónica?. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/acerca/que-es-leucemia-mieloide-cronica.html>
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Internet] Junta editorial de Cancer.net; c2005-2018 [actualizada en noviembre de 2016, acceso 26 de abril de 2018] Leucemia - mieloide crónica - CML - en adultos Guide. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-mieloide-cronica-cml-en-adultos/introduccion>
5. Instituto Nacional del cáncer (NIH) [internet] Tratamiento de la leucemia mielógena crónica (PDQ®) [actualizada el 1 de abril del 2018, acceso 26 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq#section/\\_96](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq#section/_96)
6. Bosutinib y Ponatinib en Leucemia Mieloide Crónica. [Monografía en internet] Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. SEFH. [fecha de consulta 26 de abril de 2018]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)

7. Bosutinib en Vademécum IQB [Monografía en internet] Equipo de redacción de IQB [Actualizado el 1 de octubre de 2014; acceso el 26 de abril de 2018]<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b044.htm>
8. Galiano A. Imatinib en Vademécum IQB. [Monografía en internet]Equipo de redacción de IQB [Actualizado 21 de enero de 2014; acceso 26 de abril de 2018] Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i031.htm>
9. Dasatinib en Vademécum IQB. [Monografía en internet]Equipo de redacción de IQB [Actualizado 17 de marzo de 2015; acceso 26 de abril de 2018] Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d074.htm>
10. Nilotinib en Vademécum IQB. [Monografía en internet]Equipo de redacción de IQB ,2010[acceso26de abril de 2018] Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n044.htm>
11. Ficha Técnica GLIVEC® [Internet].p.2-3. European Medicines Agency. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01198008/FT\\_01198008.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01198008/FT_01198008.html.pdf)
12. Ficha Técnica SPRYCEL® [Internet].p.3. European Medicines Agency. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06363004/FT\\_06363004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06363004/FT_06363004.pdf)
13. Ficha Técnica TASIGNA® [Internet].p.2. European Medicines Agency.Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07422006/FT\\_07422006.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07422006/FT_07422006.html.pdf)
14. -Ficha Técnica BOSULIF® [Internet].p.15-21. European Medicines Agency. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113818001/FT\\_113818001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113818001/FT_113818001.html.pdf)
15. -Ficha Técnica ICLUSIG® [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113839005/FT\\_113839005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113839005/FT_113839005.pdf)