



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Leucemia mieloide crónica

■ COORDINADORAS

Dra. Bengio, Raquel (raquelbengio@hotmail.com)
Dra. Enrico, Alicia (enrico@netverk.com.ar)
Dra. Moiraghi, Beatriz (emoiraghi@fibertel.com.ar)

■ AUTORES

Dr. Beligoy, Luis
Dr. Bordone, Javier
Dr. Conti, Rafael
Dra. Freitas, Josefina
Dra. Larripa, Irene
Dr. Milone, Jorge
Dr. Negri Aranguren, Pedro)
Dra. Pavlovsky, Carolina
Dr. Riveros, Dardo
Dra. Rojas, Francisca
Dra. Santos, Isabel
Dra. Varela, Ana)
Dra. Ventriglia, Verónica

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dra. Bengio, Raquel: *forma parte del grupo de oradores novartis, comité asesor de MF para Novartis*
Dr. Conti, Rafael: *Empleado de Novartis*
Dra. Enrico, Alicia: *orador de BMS*
Dr. Milone, Jorge: *Miembro del Comité Asesor de Roche, Miembro del grupo de oradores de Bristol-Myers Squibb y Novartis.*
Dra. Moiraghi, Beatriz: *Forma parte del grupo de oradores Novartis y BMS*
Dra. Pavlovsky, Carolina: *Orador de Bristol-Myers y Novartis*
Dra. Riveros, Dardo: *Coordinador del Comité Asesor de Laboratorios Raffo. Miembro del Comité Asesor de Roche. Miembro del grupo de oradores de Bristol-Myers Squibb. Miembro del grupo de oradores de Tecnofarma*
Dra. Rojas, Francisca: *Orador de BMS*
Dra. Varela, Ana: *Oradora de BMS y Novartis*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

INTRODUCCION

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Philadelphia- Ph⁺), el gen de fusión resultante – Bcr/Abl – desregula la actividad kinasa intracelular y permite el desarrollo de la enfermedad en 3 fases conocidas como fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas.

Esta enfermedad mieloproliferativa, sin un adecuado manejo terapéutico tiene una sobrevida media de 4 años. Afortunadamente en las últimas décadas, con el advenimiento de tratamientos blanco-moleculares como inhibidores de tirosina Kinasa (ITK), el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, se ha logrado una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes.

De esta manera la introducción del Imatinib, como 1er inhibidor de TK a partir del año 2000, generó un cambio en el seguimiento de la LMC. Consecuentemente a su desarrollo, las necesidades de mejorar su eficacia y optimizar el manejo de los pacientes se han desarrollado nuevas formulaciones dentro de los ITK – Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib y Ponatinib – que han llevado a buscar un objetivo más ambicioso. La evolución de las técnicas genéticas y moleculares también permitió avances en el monitoreo de esta enfermedad, así, la evaluación de la carga tumoral a través de la cuantificación de Bcr/Abl y su actual posibilidad de detectar hasta 4.5 log de reducción de transcritos. Otro avance es la posibilidad de evaluar mecanismos de resistencia con la detección de mutaciones en el gen translocado y la descripción de nuevos potenciales sitios de acción, que nos demuestran que estamos una vez más en un proceso de constante progreso en el manejo de estos pacientes.

Diversas instituciones y grupos de trabajo en el mundo, como ELN, NCCN, NICE y otras, han desarrollado Recomendaciones para el manejo de la LMC, logrando generar pautas homogéneas en la utilización y seguimiento de estos nuevos recursos de alto costo, tanto terapéuticos como diagnósticos y de monitoreo.

En Argentina, la política de salud permite que estén disponibles para el manejo de estos pacientes los ITK – Imatinib, Dasatinib y Nilotinib – todos los mecanismos de monitoreo – Citogenético (CTG), PCR cualitativa y cuantitativa, con laboratorios que informan en escala internacional (IS) y análisis de mutaciones. Además contamos con centros de investigación clínica que reciben continuamente protocolos de ensayos clínicos de nuevas moléculas para el manejo de esta enfermedad.

Así la SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2011 para unificar los criterios de manejo de esta enfermedad en Argentina y permitir que todos los pacientes tengan acceso a los mismos recursos que signifiquen ventajas en la evolución de la enfermedad.

DEFINICIONES (WORLD HEARLTH ORGANIZATION - WHO)

FASE CRÓNICA

- *Clínica*: Asintomático o Sintomático (Fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia)
- *Sangre periférica*: leucocitosis neutrofílica, con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos), Blastos 1-3%, eosinofilia, basofilia.
Plaquetas normales o aumentadas ($>450.000 \times \text{mm}^3$)
Fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) ausente o disminuida, hiperuricemia, LDH aumentada.
- *Medula ósea*: hiper celularidad, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos ($<2\%$) predominio de mielocitos y metamielocitos.
Blastos + Promielocitos (PM) $< 10\%$ de la celularidad total.
Leve aumento de fibras de reticulina en MO.

Fase Crónica Temprana: se considera fase crónica temprana (FCT) cuando han transcurrido menos de doce meses desde el diagnóstico y no ha recibido tratamiento con la excepción de Hidroxiurea

Fase Acelerada

- *Clínica*: Fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos
Esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento
Aumento del score FAL
- *Sangre periférica*: Anemia, trombocitopenia (<100.000) y leucocitosis resistentes al tratamiento.
Trombocitosis/trombocitopenia independiente del tratamiento.
Basofilia $>20\%$
Blastos 10% a 19%
- *Médula Ósea*: Hiper celular. Blastos 10% a 19%

Crisis Blástica

- Sangre Periférica y/o Médula Ósea: Blastos mayor o igual a 20% en sangre periférica y/o médula ósea y/o Proliferación de blastos extramedulares y/o Clusters de blastos en médula ósea definido por biopsia

Pueden tener distintos fenotipos:

Fenotipo blástico (prevalencia)

- Mieloide 60%
- Linfoide (mejor pronóstico) 25%

- Megacariocítico 10-15%
- Eritroide 1%
- Mixto 5%

ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

El estudio citogenético es una metodología que tiene alta especificidad y baja sensibilidad, por lo tanto se recomienda su realización al momento del diagnóstico y hasta que alcance la respuesta citogenética completa (RCC).

Se debe hacer en médula ósea (1-2ml del primer aspirado) extraída con heparina. En el 95% de los casos se detecta la t (9; 22) (q34; q11), mientras que el 5% restante puede presentar variantes de la clásica translocación o cromosoma Ph' enmascarado o críptico. Si el estudio citogenético se realiza con fines diagnósticos y se observa el cromosoma Ph' la lectura de 20 metafases es suficiente.

Si el cariotipo es normal o hay insuficiente número de metafases, complementar el estudio con FISH y PCR. Si el estudio citogenético es de seguimiento se deben analizar entre 20-25 metafases para poder definir el tipo de respuesta citogenética alcanzado.

En la LMC se ha observado que el clon Ph' positivo puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas además del clásico cromosoma Ph lo cual se denomina evolución clonal.

Este mecanismo se asocia con evolución de la enfermedad. Las anomalías cromosómicas más frecuentes se indican a continuación:

TABLA 1. Evolución Clonal Células Ph positivas

Células Ph' (+)	Alteración citogenética	% de casos
	+8	35%
	Doble Ph'	30%
	i(17q)	20%
	+19	15%

SCORE O ESCALAS DE RIESGO

La estadificación permite evaluar el riesgo del paciente en el momento previo al tratamiento y es útil además como una orientación pronóstica.

TABLA 2. Escalas de riesgo

Estudio	Variables para calcular	Estadificación de riesgo
SOKAL et al, 1984 ⁽³⁾	Edad	Bajo
	Bazo	Intermedio
	Rto. plaquetas	Alto
	Blastos	
HASFORD et al, 1998 ⁽⁴⁾	Edad	Bajo
	Bazo	Intermedio
	Rto. plaquetas	Alto
	Blastos	
	Basófilos	
	Eosinófilos	

Todas las variables deberán ser recolectadas antes del inicio del tratamiento

El cálculo de riesgo relativo puede obtener en <http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp>

CRITERIOS SEGÚN LOS TIPOS DE RESPUESTA EN FASE CRÓNICA

Hematológica

- Respuesta completa (RHC):
 - Sin signos ni síntomas de LMC
 - Rto GB $<10 \times 10^9/L$
 - Basófilos $<5\%$
 - Plaquetas $<450 \times 10^9/L$
 - Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP
 - Ausencia de esplenomegalia
- Respuesta parcial (RHP): Recuento leucocitario normal con persistencia de esplenomegalia o células inmaduras o trombocitosis $< 50\%$ comparado con los niveles antes del tratamiento
- Cualquier otra respuesta menor será considerada nula (RHN).

Citogenética

- Respuesta completa (RCC) } Rta citog mayor 0% células Ph+
- Respuesta parcial (RCP) } 1 - 35% células Ph+
- Respuesta menor (RCMenor) 36 - 65% células Ph+
- Respuesta mínima (RCMin) 66 - 95% células Ph+
- Respuesta nula (RCN) 96 - 100% células Ph+

Estudio Molecular BCR-ABL cuantitativo (qRT-PCR)

La qRT-PCR es una metodología de alta sensibilidad que permite cuantificar los transcritos BCR-ABL respecto de un gen control (ABL). Utiliza sondas y primers específicos y requiere un equipo de real time PCR.

Se realiza a partir de muestras de SP (10ml) ó MO (1ml) extraídas con EDTA. El resultado de la qRT-PCR permite estimar la reducción logarítmica del reordenamiento BCR-ABL.

TABLA 3. Criterio de respuesta Molecular

BCR-ABL/ABL	Red Log	Resp. Molecular	Copias gen ABL*
< 0,001% o indetectable	> 5.0 log	RM 5.0	≥ 100.000
<0,0032 o indetectable	> 4.5 log	RM 4.5	≥ 32.000
<0,01 o indetectable	> 4.0 log	RM 4.0	≥ 10.000
0,1 – 0.01%	> 3.0 log	RMMayor	
1 – 0,1%	> 2.0 log	RMMenor	
10 – 1%	> 1.0 log	RMMinima	
> 10%	< 1.0 log	RMNula	

En las Respuestas Moleculares Completas (RM^{4.0}, RM^{4.5} y RM^{5.0}) se debe tener en cuenta el n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos. (Cross N. et al 2012)

Resistencia al tratamiento

Los pacientes que no han podido alcanzar o pierden una respuesta definida en determinados plazos, como se indica en las directrices de seguimiento de pacientes en tratamiento:

- *Resistencia primaria (intrínseca)*: incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico.
- *Resistencia secundaria (adquirida)*: la pérdida de la respuesta después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK no atribuible a la suspensión de los mismos.

Mecanismos de resistencia

- Dependientes de Bcr-Abl
- Independientes de Bcr-Abl

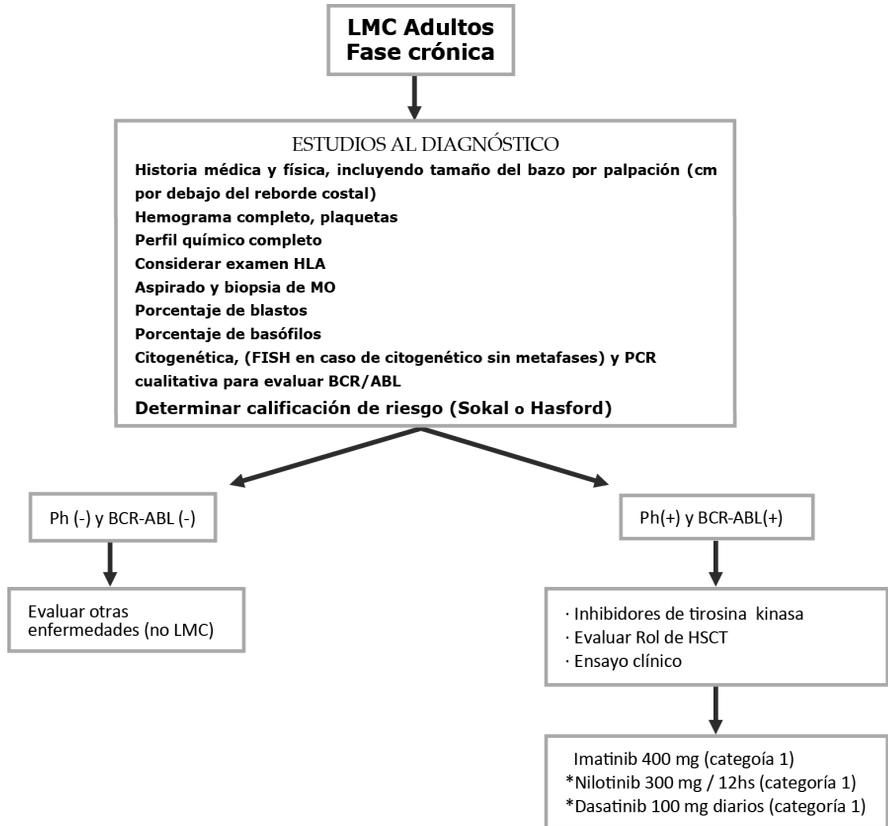
Las mutaciones de punto (Dependientes de Bcr/Abl) originan sustitución de aminoácidos en el dominio kinasa de la proteína Bcr-Abl y constituyen el más frecuente y mejor conocido mecanismo de resistencia a los ITK.

TABLA4. Mutaciones más comunes de Bcr-Abl y su sensibilidad relativa a los ITK (in vitro)

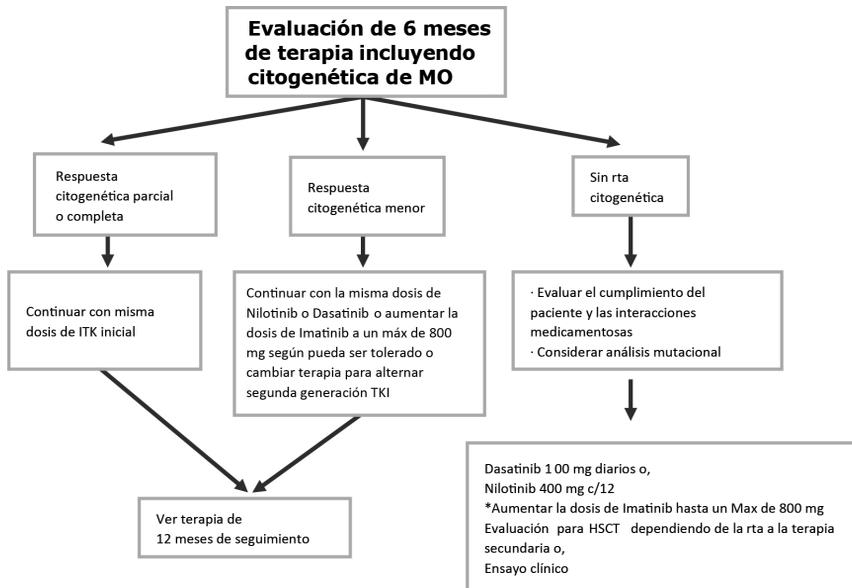
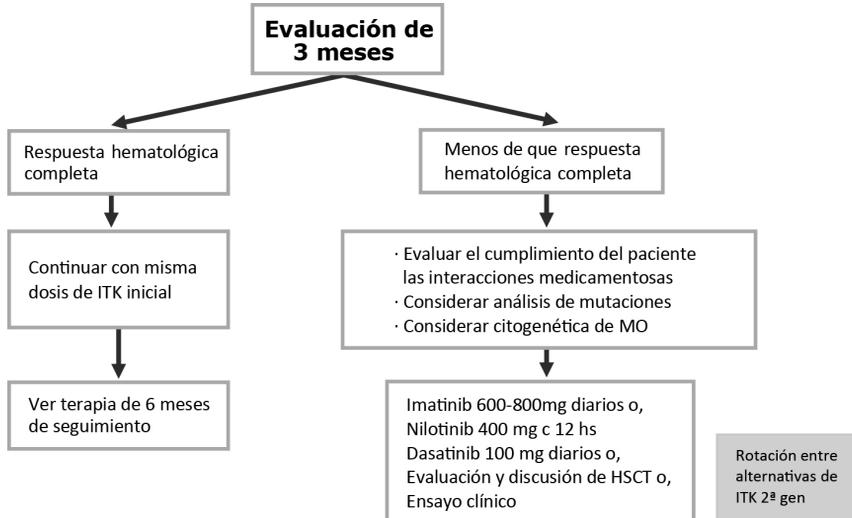
Mutación	Localización	Sensibilidad/IC50, Incremento respecto de los valores nativos		
		Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
T315I	ATP binding region	> 24.6	>153.9	>250.0
T315A	ATP binding region	R	R	S
Y253F	P-loop	13.4	9.6	1.8
Y253H	P-loop	>24.6	34.6	1.6
E255K	P-loop	20.0	15.4	7.0
E255V	P-loop	>24.6	33.1	13.8
M351T	Catalytic domain	3.4	1.2	1.4
G250E	P-loop	5.2	3.7	2.3
F359V	Catalytic domain	7.0	13.5	2.8
H396P	A-loop	3.3	3.1	0.8
H396R	A-loop	6.7	3.2	1.6

Mutaciones son mostradas en orden descendente de frecuencia

TRATAMIENTO LMC - FASE CRÓNICA



*Datos preliminares sugieren que pacientes con score de riesgo intermedio o alto se beneficiarían con ITK de 2da generación , como 1era línea de tratamiento (NCCN Guidelines LMC versión 2.2012)



*Los resultados de los estudios clínicos indican que el incremento de dosis de imatinib, probablemente no beneficie a los pacientes que nunca tuvieron respuesta citogenética (NCCN Guidelines LMC versión 2.2012)

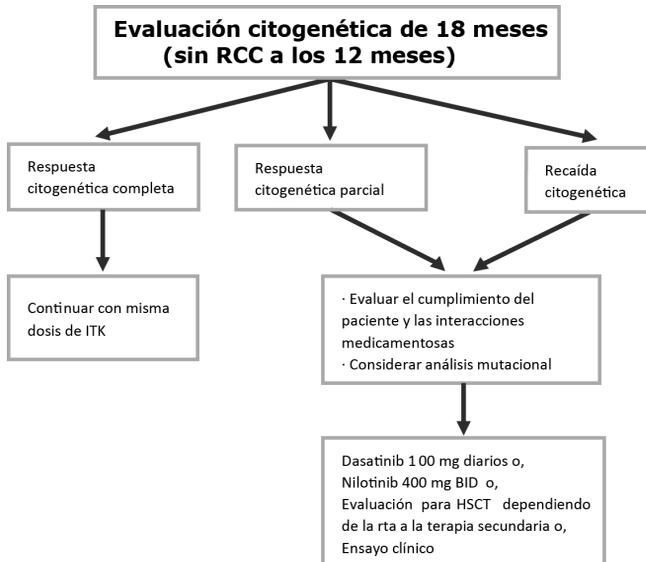
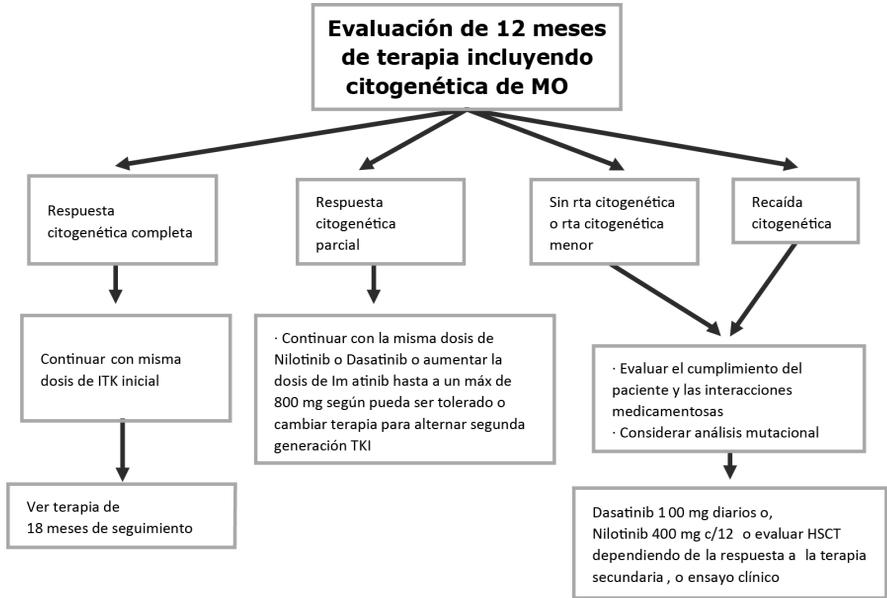


TABLA 5. ITKs y Comorbilidades

Comorbilidad	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Pancreatitis	✓	××	✓
Enfermedad cardíaca	✓	✓?	×?
Enfermedad vascular	✓	✓?	×
Enfermedad Autoinmune	✓	✓	×
Colon irritable, enfermedad intestinal	✓	✓	×
Hemorragia digestiva	✓	✓	××

X: Probabilidad,

XX: Alta probabilidad

? Sin consenso

MONITOREO DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El monitoreo en los tiempos indicados es una herramienta imprescindible para evaluación de respuestas y detección de recaídas tempranas.

En las tablas 6, 7 y 8 se describen las características del monitoreo basado en estos conceptos

Estudio de Mutaciones:

- El estudio de mutaciones de bcr/abl en sangre periférica puede ser solicitado ante la sospecha de falla al tratamiento.

TABLA 6. Monitoreo LMC con Imatinib

Examen	Inicial	Durante el seguimiento	Otras situaciones
Hemograma completo	Al diagnóstico	- Cada 2 sem. hasta RHC - Mensual hasta Mes 3 - Luego c/3 meses	- Falla
Citogenético (CTG)	Al diagnóstico	- A los 6 meses - Luego c/ 6 meses hasta RCC - Luego c/ 12 meses si no es posible el seguimiento molecular regular	- Falla o displasia* - Aumento transcriptos BCR-ABL (1log) sin RMMa (Debe ser confirmado al mes)
I-FISH		-	- Siempre que existan problemas técnicos con el Citogenético - Diagnóstico dudoso
Molecular por RT-q-PCR	Al diagnóstico para establecer valor basal #	- Al obtener RCC - Luego c/6 meses hasta RMM - Luego c/6 meses	Aumento transcriptos BCR-ABL con pérdida RMMa. Repetir 1-3 meses**
Molecular cualitativo por PCR (de baja sensibilidad)	Solo al diagnóstico	No se usa para seguimiento	- Siempre que existan problemas técnicos con el CTG - Diagnóstico dudoso
Estudio de mutaciones	-	-	- Falla, FA/CB - Antes de cambiar a otras terapias

Modificada de Baccarani M, Cortes J, Pane F y col..

*Opcional a 3 meses

** En pacientes sin RMM a 18 meses, pérdida de RMM, y aumento de transcriptos BCR-ABL se sugiere monitoreo molecular más frecuentemente.

Opcional, se recomienda PCR cualitativa.

TABLA 7. Monitoreo LMC con ITK 2G en 1° Línea
(Categoría 2A)
Esta recomendación tiene categoría 2A: bajo nivel de evidencia pero
hay consenso entre los integrantes de la subcomisión

Examen	Inicial	Durante el seguimiento	Otras situaciones
Hemograma completo	Al diagnóstico	- Cada 2 sem hasta RHC - Mensual hasta mes 3 - Luego c/3 meses	Sospecha de falla
Citogenético (CBC)	Al diagnóstico	- A los 6 meses - Hasta lograr la RCC - Luego c/12 meses si no es posible el seguimiento molecular regular	- A los 3 meses (opcional) - Sospecha de falla o displasia - Aumento transcritos BCR-ABL sin RMMa**
I-FISH			- Siempre que existan problemas técnicos con el citogenético - Diagnóstico dudoso
Molecular por RT-q-PCR	Al diagnóstico para establecer valor basal #	A los 3 meses de inicio (opcional) - Al obtener RCC - Luego c/6 meses hasta RMM - Luego c/6 meses	- Aumento transcritos BCR-ABL con RMMa. Repetir 1-3 meses**
Molecular cualitativo por PCR (de baja sensibilidad)	Al diagnóstico	-	- Siempre que existan problemas técnicos con el CBC - Diagnóstico dudoso
Estudio de mutaciones	-	-	- Sospecha de falla o FA/CB - Antes de cambiar a otras terapias

Modificada de Baccarani M, Cortes J, Pane F y col (15)

A 3 meses como marcador de Rta Sub-óptima

** Opcional: A 3 meses como marcador pronóstico*

*** En pacientes sin RMM a 18 meses, pérdida de RMM, y aumento de transcritos BCR-ABL se sugiere monitoreo molecular más frecuentemente.*

MONITOREO LMC EN PACIENTES EN 2DA LÍNEA DE TRATAMIENTO

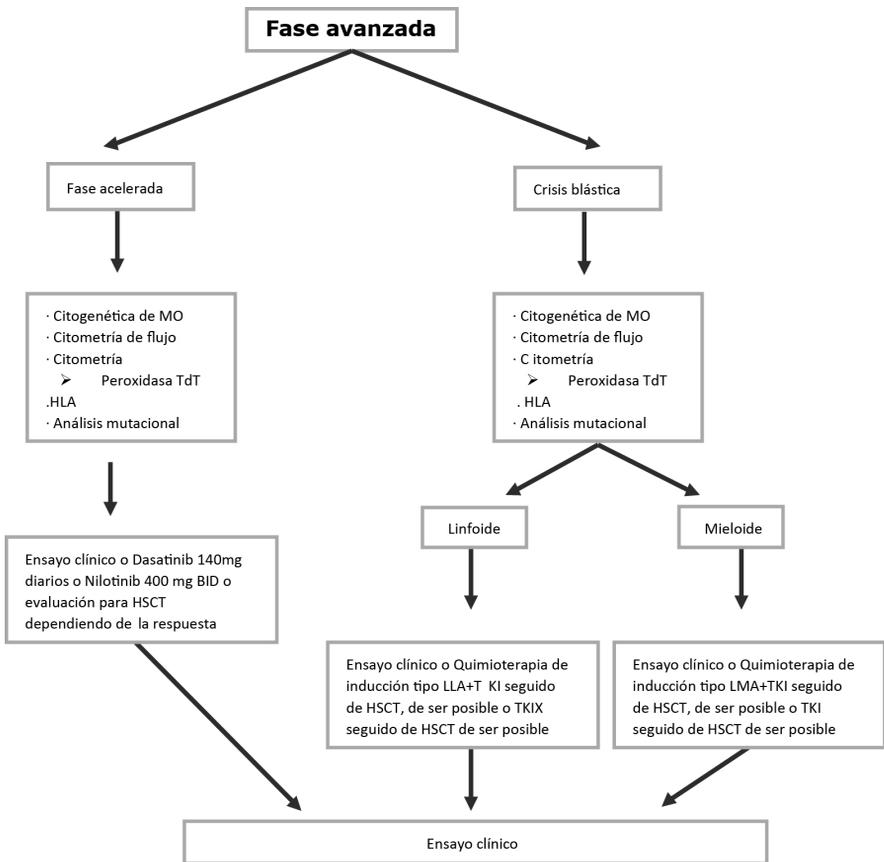
TABLA 8. Monitoreo LMC en pacientes resistentes
(Categoría 2A)

Esta recomendación tiene categoría 2A: bajo nivel de evidencia pero hay consenso entre los integrantes de la subcomisión

Examen	Durante el	Otras situaciones seguimiento
Hemograma completo	<ul style="list-style-type: none"> - Cada 2 sem.hasta RHC - Mensual hasta Mes 3 - Luego c/3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de falla
Citogenético (CBC)	<ul style="list-style-type: none"> - A los 3 meses - Luego c/ 3 meses hasta RCC - Luego c/ 12 meses si no es posible el seguimiento molecular regular 	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de falla o displasia - Aumento transcriptos BCR-ABL (1log) sin RMMa
I-FISH	-	<ul style="list-style-type: none"> - Siempre que existan problemas técnicos con el citogenético
Molecular por RT-q-PCR	<ul style="list-style-type: none"> - Al obtener RCC - Luego c/3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento transcriptos BCR-ABL (1log) con RMMa. Repetir 1-3 meses** / #
Molecular cualitativo por PCR	-	<ul style="list-style-type: none"> - Siempre que existan problemas técnicos con el CBC
Estudio de mutaciones-	-	<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de falla - o FA/CB - Antes de cambiar a otras terapias

Modificada de Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADO



SITUACIONES ESPECIALES EN LMC

Embarazo y LMC

Debemos considerar dos situaciones en la LMC y embarazo.

- a. Cuando el embarazo antecede al diagnóstico y la enfermedad se detecta durante el mismo.
 - Si el recuento de leucocitos permanece $<100 \times 10^9$ no se requiere tratamiento.
 - Si el recuento de plaquetas es $>500 \times 10^9$ se puede usar AAS o HBPM.

- Si requiere tratamiento, durante el 1er trimestre el recuento de leucocitos o plaquetas puede ser controlado por Leucoferesis y puede ser continuada en 2do y 3er trimestre
 - Si se requiere tratamiento en 2do y/o 3er trimestre la droga recomendada es alfa- Interferón, ya que por su tamaño, no cruza la barrera placentaria. No hay datos sobre la seguridad de su uso en el amamantamiento ya que no se conoce si algún componente de la droga se excreta en la leche materna.
- b. Cuando el embarazo ocurre en un paciente con LMC que se encuentra en tratamiento con ITK

El ITK debe ser discontinuado debido al riesgo potencial de malformaciones aun cuando para la madre pueda aumentar el riesgo de perdida de la respuesta citogenética o molecular en caso de haberla logrado.

En caso de perdida de respuesta o progresión de enfermedad debe valorarse reiniciar el ITK en 2do o 3er trimestre balanceando el riesgo fetal vs el materno. El alfa-interferón es una alternativa terapéutica en caso de requerir tratamiento en el 2do y/o 3er trimestre.

- Deben hacer recuentos hematológicos mensuales y RQ-PCR cada 3 meses.
- En el posparto inmediato, reiniciar el ITK dependiendo de los resultados del estudio molecular.

En caso de reiniciar el tratamiento debe aconsejarse a la madre evitar el amamantamiento, pues la droga se excreta por leche materna.

- Los hombres en tratamiento con ITK no deben interrumpirlo para concebir.
- Hidroxiurea, Interferón o Leucoferesis son opciones para la citorreducción

No hay estudios sobre el uso de las drogas durante el embarazo sin embargo existen reportes de malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de Imatinib en el embarazo. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos para pacientes en edad fértil. Tampoco se disponen de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre Dasatinib y Nilotinib. El uso de las drogas en el embarazo y/o lactancia debe decidirse en forma individual después de evaluar los riesgos y beneficios maternos y fetales. Categoría de riesgo de la FDA: D.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE AÑOSO

Pacientes mayores deberían recibir igual tratamiento a jóvenes pudiendo lograr los mismos resultados favorables con aceptable toxicidad

Sin embargo debe prestarse especial atención a las comorbilidades de cada paciente y medicación concomitante.

FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASAS. IMATINIB, DASATINIB Y NILOTINIB.

Mecanismo de acción

El Imatinib, Nilotinib y Dasatinib son inhibidores de tirosina quinasa. Imatinib y Nilotinib son selectivos para bcr/abl, KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina quinasa bcr/abl al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio quinasa de ABL. El dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasa: bcr/abl, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR β e inhibe a la tirosina quinasa bcr/abl al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio quinasa. De esta forma, bloquean la fosforilación de tirosinas de proteínas involucradas en la transducción de señales de bcr/abl, inhibiendo selectivamente la proliferación e induciendo la apoptosis de células cromosoma Philadelphia positivas. La unión más fuerte de Nilotinib y Dasatinib a bcr/abl se traduce en una mayor potencia con respecto a Imatinib.

Farmacocinética

En la Tabla 9 se mencionan las principales características farmacocinéticas de los ITK.

TABLA 9. Farmacocinética de los ITK

	IMATINIB	NILOTINIB	DASATINIB
Efecto de alimentos	Ninguno	Aumentan significativamente su biodisponibilidad	Ninguno
Metabolismo	Microsomal extenso por P4503A4.	Oxidación y la hidroxilación hepáticas. Además, microsomal por CYP3A4.	Microsomal extenso por CYP3A4.
Excreción	Heces 70%	Heces 93%	Heces 85%
Vida media	18 hs	17 hs	3-4 hs

Interacciones

A lo largo de los últimos años nuevos ITK se han incorporado al arsenal de drogas para el tratamiento de la LMC, no obstante los principales conocimientos sobre la farmacocinética, seguridad e interacciones medicamentosas se desprenden principalmente del uso del imatinib. La relevancia de la administración concomitante con otras drogas, en muchos casos, es aún incierta. A continuación se describen aquellas interacciones descritas a la fecha. Es imprescindible una actualización continua así como la documentación y reporte de nuevas observaciones al programa de farmacovigilancia.

TABLA 10. Interacciones medicamentosas con ITK

	IMATINIB	NILOTINIB	DASATINIB
Drogas que pueden aumentar los niveles séricos del ITK	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas H2 Glibenclamida Heparina Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Carvedilol IECA Losartan Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levofloxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir Lopinavir Diclofenac Midazolam Acido Valproico Ciclosporina	Antagonistas H2 Bloqueantes cálcicos Amiodarona Levotiroxina Macrólidos Antimicóticos azólicos Ritonavir/Lopinavir Ciclosporina Acido valproico	Bloqueantes cálcicos Simvastatina Atorvastatina Amiodarona Espironolactona Metoprolol Carvedilol IECA Losartan Levotiroxina Macrólidos Ciprofloxacina Levofloxacina Antimicóticos azólicos Ritonavir / Lopinavir Ciclosporina Diclofenac Midazolam Acido Valproico
Drogas que pueden disminuir los niveles séricos del ITK	Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital. Fenitoína Carbamazepina Topiramato	Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Topiramato	Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas H2 Dexametasona Rifampicina Efavirenz Nevirapina Fenobarbital Fenitoína Carbamazepina Topiramato

	IMATINIB	NILOTINIB	DASATINIB
Drogas cuyos niveles séricos pueden aumentar por efecto de los ITK	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Quinidina Metoprolol. Bisoprolol IECA Tamoxifeno Saquinavir Atazanavir Lopinavir Indinavir Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac ISRS. Antidepresivos triciclicos Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Fenobarbital Haloperidol Clozapina Risperidona Paracetamol Loratadina	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos Bloqueantes cálcicos Simvastatina. Atorvastatina Amiodarona Quinidina Metoprolol. Bisoprolol Carvedilol IECA Losartan Digoxina Tamoxifeno Cotrimoxazol Saquinavir Atazanavir Lopinavir Indinavir Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac ISRS Mirtazapina Clozapina Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Fenobarbital Fenitoina Loratadina	Glibenclamida Rosiglitazona. Pioglitazona Repaglinide. Nateglinide Dicumarínicos, AINES, HBPM: aumenta riesgo de sangrado por trombocitopenia Bloqueantes cálcicos Simvastatina Atorvastatina Amiodarona Bisoprolol Efavirenz Nevirapina Ciclosporina Ibuprofeno Diclofenac Citalopram Sertralina venlafaxina Mirtazapina Alprazolam Bromazepam Clonazepam Diazepam Clozapina Loratadina
Drogas que pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT		Metoclopramida Amiodarona Quinidina Digoxina Quinolonas Antimicóticos azólicos Ritonavir Quinina Cloroquina Mefloquina Fluoxetina Venlafaxina Trimipramina Amitriptilina Haloperidol Risperidona Metadona	

Otras drogas: Hidroxiurea, Interferon, Omacetaxina

	Hidroxiurea	Interferón alfa	Omacetaxina
Farmacodinamia	Ciclo-específico de la fase S, inhibe la síntesis de ADN al bloquear a la ribonucleótido reductasa.	Desencadena vía de señalización intracelular responsable del efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador.	Derivado semisintético de homoharringtonina. Inducción de la apoptosis por disrupción mitocondrial y liberación de citocromo c con activación de caspasas.
Farmacocinética	Biodisponibilidad entre 80 y 100% luego de la absorción por vía oral Unión proteica: 75 a 80% Metabolismo: hepático, utiliza el sistema CYP 450 Excreción: 80% por vía renal. Vida media: 3-4 horas	Biodisponibilidad del 84% luego de su administración parenteral Metabolismo: renal y en menor medida hepática Excreción: renal. Vida media: 4-8 horas	Administración subcutánea Metabolismo hepático Excreción renal 11% sin metabolizar. Vida media 9 horas
Efectos Adversos	Mielosupresión mucositis, úlceras orales, trastornos gastrointestinales, disnea, fibrosis pulmonar, toxicidad renal reversible., leucemia secundaria?	Síndrome gripal, mielosupresión, hiperglucemia, hiperkalemia, dislipemia, alteración de la función tiroidea y pérdida de peso	Mielosupresión. Diarrea. Hipotensión. Arritmias. Hiperglucemia. Reacciones en sitio de inyección.
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000UI/m ² /día	1.25 mg/m ² /12hs por 14 días cada 28 días

EFEECTO DEL ITK Y MEDICACIÓN CONCOMITANTE (VER “FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LMC”)

MANEJO DE LAS TOXICIDADES DE LOS ITK

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEMATOLOGICA POR IMATINIB (NCCN 2012)

Anemia	
Neutropenia (grado 3-4 $<1 \times 10^9/L$)	Suspender Imatinib y monitoreo de los recuentos sanguíneos (1) Si la recuperación ocurre dentro de los 7 días: CAN $>1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $>75 \times 10^9/L$ reanudar la dosis de inicio original
Trombocitopenia (grade 3-4 $<50 \times 10^9/L$)	(2) Si ocurre: CAN $<1 \times 10^9/L$, o PL $<50 \times 10^9/L$ suspender la droga hasta CAN $>1,5 \times 10^9/L$ o P $>75 \times 10^9/L$. Reducir la dosis de imatinib a 300mg día.

- Factores de Crecimiento pueden ser usados en combinación con imatinib en pacientes con neutropenia resistente. .
- Anemia grade 3-4: si bien la Eritropoyetina resulta eficaz los lineamientos de la FDA y otras Instituciones no respaldan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en neoplasias malignas mieloides.

MANEJO DE LA TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA POR IMATINIB (NCCN 2012)

Diarrea	Tratamiento sintomático
Edema	Diureticos, tratamiento sintomático
Retencion de líquidos	Diureticos, tratamiento sintomático, reducir, interrumpir o suspensión permanente. Considerar la realización de ecocardiograma a fin de verificar la FEVI.
Malestares GI	Tomar imatinib con los alimentos y un gran vaso de agua
Calambres Musculares	Suplementar con Calcio, agua tónica
Rash	Corticoides Tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis.

Con el uso de ITK 2nd en 1^o línea de Tratamiento aprobados a partir de 2011 por ANMAT es muy importante conocer el manejo práctico de las toxicidades con el objetivo mantener la dosis y que esta tenga las menores interrupciones, asegurando una buena calidad de vida para el paciente

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEMATOLOGICA CON NILOTINIB

(Rosti G et al. Cancer Treatment Rev 38 (2012) 241–248 / NCCN 2012)

Anemia Neutropenia (grado 3-4 $<1 \times 10^9/L$)	El significado de la toxicidad hematopoyética observado durante las primeras semanas e tratamiento pueden ser diferente comparadas con las observadas en cualquier momento durante el mismo (signo posible de resistencia/recaída).	suspender Nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos (1) Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: CAN $>1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $>50 \times 10^9/L$ Reanudar con la dosis previa.
Trombocitopenia (grado 3-4 $<50 \times 10^9/L$)	A diferencia de la quimioterapia convencional, Nilotinib no promueve el daño de la barrera mucosa (mucositis), y por consiguiente el riesgo de infecciones severas durante el tratamiento no es alto incluso con episodio de neutropenia con grado 3-4	(2) Si los recuentos perduran >2 semanas: reducir la dosis a 300 o 400 mg una vez al día, puede ser necesario; pero deberá ser re-escalonada a 300 o 400 mg dos veces al día cuando los recuentos se normalicen

- Factores de Crecimiento pueden ser usados en combinación con Nilotinib en pacientes con neutropenia resistente. .
- Anemia grade 3-4: si bien la Eritropoyetina resulta eficaz los lineamientos de la FDA y otras Instituciones no respaldan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en neoplasias malignas mieloides.

MANEJO DE LA TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CON NILOTINIB

Rash Prurito	Prurito es un evento común, observado en las primeras semanas de tratamiento, es infrecuente la forma severa pero puede ser necesario interrumpir transitoriamente el tratamiento.	Es común la resolución y o mejoría auto-limitada y espontánea. Por lo tanto, el primer objetivo debe ser ayudar a los pacientes a manejar su molestia durante la fase inicial especialmente importante del tratamiento con la educación y consejos médicos.
-----------------	--	---

Nausea Diarrea	Poco común	Anti-diarreicos (loperamida) por periodos breves de tratamiento puede ser usado sin interrupción de la dosis de Nilotinib
Cefalea	Reportada con frecuencia De corta duración y rara vez requiere intervención	Tratamiento sintomático raramente es necesario, episodios autolimitados. Si la duración es >3-4 días, aconsejar un Tratamiento corto si es necesario de DAINEs, si no existen antecedentes de sangrado GI y recuentos de plaquetas >100 x10 ⁹ /L
Espasmo Musculares Calambres Musculares	A diferencia de imatinib, la interrupción de la dosis de Nilotinib o el uso de tratamiento para los calambres o espasmo musculares no son una decisión frecuente.	Si es necesario el uso de DAINEs, chequear si no existen antecedentes de sangrado GI y recuentos de plaquetas >100 x10 ⁹ /L PPIs o bloqueantes de receptores H2 (histamina) pueden indicarse si no hay antecedentes de sangrado GI
TGO elevada TGP elevada Amilasa elevada Lipasa elevada Hiperbilirrubinemia	Las anomalías bioquímicas son muy comunes pero raramente tienen como resultado daño significativo de órgano. Típicamente están descritas durante las primeras semanas del tratamiento cuando la intensidad de dosis es la principal Importancia.	En el primer episodio, se sugiere vigilar al paciente de cerca, para excluir otras razones/causas que puedan ser la causa de la alteración bioquímica, y para manejar dosis de Nilotinib en caso de una situación clínicamente significativa y no basado únicamente en el grado de la anomalía bioquímica. Estas sugerencias son particularmente apropiadas para elevación de la bilirrubina Si el grado es <2, continuar con Nilotinib con monitoreo cerrado Si el grado es >3, interrumpir Nilotinib y monitorear hasta que el evento llegue a grado <1 y reducir a la dosis de 300-400 una vez al día.

Prolongación del intervalo QT

ECG > con QTc >480 msec: suspender el medicamento si los niveles séricos de K y Magnesio se encuentran por debajo del límite inferior normal, corregir con complementos hasta alcanzar los límites normales. Reanudar dentro de las dos semanas subsecuentes a la dosis previa (400 mg dos veces al día) si el QTcF resulta inferior a 450 mseg y se encuentra dentro de un margen de 20 mseg respecto a la basal. Si el QTcF se ubica entre 450 480 mseg al cabo de dos semanas, reanudar con una dosis reducida (400 mg una vez al día). Tras la reducción de la dosis, si el QTcF retorna a >480 mseg, Nilotinib ha de suspenderse permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEMATOLOGICA CON DASATINIB

Anemia

Neutropenia

(grado 4 <0.5 x 10⁹/L)

Suspender Dasatinib y monitorear los recuentos sanguíneos:

(1) Si la recuperación ocurre dentro de los 7 días:

CAN >1 x 10⁹/L y/o

plaquetas >50 x 10⁹/L reanudar la dosis de inicio original

(2) Si los recuentos continúan bajos > a 7 días (CAN <500 y

Trombocitopenia

(grado 3-4 < 50 x 10⁹/L)

Plaq < 25 x 10⁹/L) se requiere reducir un nivel de dosis.

- Factores de Crecimiento pueden ser usados en combinación con Dasatinib en pacientes con neutropenia resistente.
- Anemia grade 3-4: si bien la Eritropoyetina resulta eficaz los lineamientos de la FDA y otras Instituciones no respaldan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en neoplasias malignas mieloides.

MANEJO DE LA TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA POR DASATINIB

Retencion de liquidos (ascitis, edema, pleural y derrame pericárdico)	Diureticos, Tratamiento sintomático
Dream Pleural/ pericardico	Diureticos, interrumpir dosis. Si los síntomas son significantes considerar el uso de corticoides por periodos cortos (Prednisona 20 mg día X 3): cuando se resuelve el evento reducir un nivel de dosis
Edema	Diureticos, Tratamiento sintomático
Cefalea	Tratamiento Sintomático
Malestar GI	Tomar Dasatinib con los alimentos y un vaso de agua grande
Diarrea	Tratamiento sintomático
Rash	Corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar

TRASPLANTE EN LMC (Ver sección trasplante)

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 6041-6051.
3. Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104. [Epub ahead of print]
4. Deininger MW: Nilotinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4027-4031.
5. Haferlach C, Rieder H, Lillington D, Dastugue N, Hagemeyer A, Harbott J, Stilenbauer S, Knuutila S, Johansson B, Fonatsch C. Proposals for Standardized protocols for Cytogenetic analyses of Acute Leukemias, Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes. *Genes, Chromosomes & Cancer* 46: 494 – 499, 2007.
6. Haouala A et al. Drug interactions with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood* 2011;117(8):e75-e87.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22:1200-1206.

8. Hughes TP, Branford S: Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 477-487.
9. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase, chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260--2270.
10. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al.: Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2008; 110: 3540-3546.
11. Mitelman F, Johansson B, Mertens F, editors: *Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer, 2008*. Available <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosome/Mitelman>
12. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
13. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al.: International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 (abstr 186).
14. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259.
15. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al.: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204-3212.
16. Silver RT, Wolf SH, Hehlmann R, et al.: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94: 1517-1536.
17. Steegmann JL, Michallet M, Morra E y col.: Imatinib use in chronic phase CML in clinical practice: The UNIC study. *Haematologica* 2008; 93: s1 (Abst.0126).

APENDICES

1 CRITERIOS DE RESPUESTA CON IMATINIB (ELN 2009)

Período de evaluación, meses	Respuesta			
	Óptima	Subóptima	Fallo	Alertas
Al diagnóstico	-	-	-	Alto riesgo (Sokal); ACC/Ph+ (Alteraciones cromosómicas clonales en la población Ph+)
3	RHC y al menos RCMen (Ph+ ≤ 65%)	Sin Rta. Cit. (Ph+ >95%)	< RHC	-
6	Al menos RCP (Ph+ ≤ 35%)	< RCC (Ph+ >35%)	Sin Rta. Cit. (Ph+ >95%)	-
12	RCC	< RMM (Ph+ 1-35%)	< RCP (Ph+ >35%)	Menos que RMM
18	RMM		< RCC	-
En cualquier momento	≥ RMM	Pérdida de RMM Mutaciones	Pérdida de RHC, Pérdida de RCC, Mutaciones ACC/Ph+	Incremento en niveles de transcritos; ACC/Ph- (Alteraciones cromosómicas clonales en la población Ph-)