

Artículo de Revisión

Etiopatogenia, manejo terapéutico y consideraciones geriátricas en Leucemia Mieloide Crónica: una revisión integral

Etiopathogenesis, therapeutic management and geriatric considerations in chronic myeloid leukemia:
a comprehensive review

Ana Cristina Rivera Corona^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8582-2841>

Norma América Cardoso Lunar² <https://orcid.org/0000-0002-5969-3273>

Adialys Guevara González² <https://orcid.org/0000-0002-7871-8210>

¹ Consultorio médico y domicilio. San Luis Río Colorado, Sonora, México.

² Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED). La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: Draanariverac@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, caracterizada por la expansión clonal de células mieloides maduras. Su incidencia global muestra un pico en adultos mayores de 65 años, grupo en el que se diagnostica el 40% de los casos. Aunque los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) han revolucionado su pronóstico, persisten desafíos en pacientes mayores con comorbilidades, polifarmacia y fragilidad que aumentan el riesgo de toxicidad y pueden dificultar la adherencia terapéutica.

Objetivos: Sistematizar conocimientos sobre los avances en patogénesis, tratamiento y manejo geriátrico de la Leucemia Mieloide Crónica.

Métodos: Revisión en PubMed, Scopus y Cochrane Library (2010-2022) con los términos “BCRABL1”, “tyrosine kinase inhibitors” y “geriatric assessment”.

Resultados: Los TKI de 3ª generación (ej: asciminib) mejoran respuestas en mutaciones T315I. En el contexto de la LMC, la VGI es particularmente útil para evaluar la tolerabilidad

de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en pacientes mayores. La VGI puede ayudar a identificar a los pacientes que requieren ajustes de dosis o un seguimiento más estrecho para detectar y manejar los efectos secundarios.

Conclusiones: La personalización terapéutica basada en el perfil molecular y la fragilidad optimiza resultados en la Leucemia Mieloide Crónica de los pacientes mayores.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Valoración Geriátrica Integral, TKI

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloid leukemia (LMC) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by the clonal expansion of mature myeloid cells. Its global incidence peaks in adults over 65 years of age, a group in which 40% of cases are diagnosed. Although tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized their prognosis, challenges persist in older patients with comorbidities, polypharmacy, and frailty that increase the risk of toxicity and can hinder therapeutic adherence.

Objective: To systematize knowledge on advances in pathogenesis, treatment and geriatric management of Chronic Myeloid Leukemia.

Method: Review in PubMed, Scopus and Cochrane Library (2010-2022) with the terms “BCRABL1”, “tyrosine kinase inhibitors” and “geriatric assessment”.

Results: Third-generation TKIs (e.g., asciminib) improve responses in T315I mutations. In the context of LMC, VGI is particularly useful for assessing the tolerability of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in older patients. VGI can help identify patients who require dose adjustments or closer monitoring to detect and manage side effects.

Conclusions: Therapeutic personalization based on molecular profile and frailty optimizes outcomes in Chronic Myeloid Leukemia in older patients.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, Comprehensive Geriatric Assessment, TKI

INTRODUCCIÓN

Los trastornos mieloproliferativos crónicos (TMPC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, todas ellas caracterizadas por la proliferación neoplásica de células madre hematopoyéticas y su progenie diferenciada, tanto en la médula ósea como en sitios extramedulares.

La leucemia mieloide crónica (LMC), un subtipo de TMPC, se origina por la transformación neoplásica de células hematopoyéticas pluripotenciales, manifestándose clínicamente por una proliferación excesiva de células mieloides maduras y precursores granulocíticos en sangre periférica y médula ósea¹. Si bien su etiología permanece desconocida, se investigan diversos factores etiopatogénicos². Clínicamente, la LMC exhibe una progresión bifásica o trifásica, iniciando en una fase crónica, seguida de una fase acelerada y culminando en una crisis blástica¹.

La LMC representa entre el 15% y el 20% de todas las leucemias, con una incidencia estimada de 1.6-2.0 casos por 100,000 habitantes/año en países occidentales. La edad media de presentación es de 53 años, con un pico de incidencia entre los 40 y 60 años, y una ligera predominancia en varones (relación 1.3:1).

Aproximadamente la mitad de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. La mediana de supervivencia global post-diagnóstico oscila entre 4 y 6 años (supervivencia a 5 años del 39%), con un rango que varía desde menos de un año hasta más de 10 años.

El diagnóstico se establece al identificar más del 20% de blastos en médula ósea, 30% en sangre periférica, o enfermedad extramedular. El pronóstico en esta etapa es desfavorable, con una mediana de supervivencia de 3-12 meses tras lograr una respuesta completa, independientemente del fenotipo. El 50% de los pacientes presenta un fenotipo mieloide, 25% linfoide y 25% indiferenciado³.

Se proyectan 8,990 nuevos casos de LMC en EE.UU. (5,250 hombres y 3,740 mujeres), con un pico de incidencia en adultos mayores de 64 años. Aproximadamente el 50% de los casos ocurre en mayores de 64 años, siendo la LMC rara en niños. Se prevén 1,140 fallecimientos por LMC este año (660 hombres y 480 mujeres).

La supervivencia a 5 años en LMC depende de la fase de la enfermedad, características biológicas y respuesta al tratamiento. La investigación en tratamientos para LMC avanza rápidamente, con múltiples aprobaciones de fármacos en las últimas dos décadas y se habla de supervivencia >80% a 10 años con TKI de 2ª generación en fase crónica.

La historia del tratamiento de la LMC ha contribuido significativamente a la comprensión de la biología del cáncer y al desarrollo de inhibidores específicos contra sus anomalías genéticas. A pesar de las limitaciones previas, los avances en investigación básica y clínica han mejorado las tasas de respuesta, calidad de vida y supervivencia.

El imatinib (Gleevec), aprobado en 2001, ha sido fundamental en este progreso, triplicando la supervivencia a 5 años del 22% (diagnósticos a mediados de los 70) al 67% (diagnósticos 2008-2014)⁴.

Desde la introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en 2001, la LMC ha evolucionado de una enfermedad mortal a una afección crónica manejable. Los pacientes no solo viven más, sino que experimentan menos efectos secundarios y tienen la posibilidad de suspender el tratamiento bajo criterios específicos de remisión⁵.

Un estudio con imatinib mostró una supervivencia de al menos 5 años en el 90% de los pacientes⁴. La sobreexpresión de BCR-ABL1 se controla eficazmente con TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib), requiriendo monitorización molecular según las recomendaciones de la *European LeukemiaNet* (ELN)⁶.

A pesar de los avances en tratamientos para neoplasias hematológicas, los pacientes de edad avanzada muestran peor evolución, posiblemente debido al infra tratamiento secunda-

rio a la percepción, por parte de los profesionales, de que los pacientes de edad avanzada no pueden tolerar terapias agresivas, unido a una mayor comorbilidad y a una disminución de la reserva fisiológica y de la capacidad funcional⁷.

La naturaleza impredecible de las neoplasias hematológicas dificulta la transición entre tratamiento curativo, paliativo y de prolongación de la supervivencia. Es crucial que el equipo médico defina y comunique claramente la etapa de la enfermedad al paciente y su familia⁸.

La escasez de datos científicos en el tratamiento de adultos mayores se debe principalmente a su baja representación en ensayos clínicos⁷. Esta revisión busca sistematizar conocimientos sobre los avances en patogénesis, tratamiento y manejo geriátrico de la Leucemia Mieloide Crónica, considerando la limitada evidencia disponible.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar estudios relevantes sobre la leucemia mieloide crónica (LMC) en adultos mayores. La estrategia de búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Library, utilizando los términos clave "*Chronic Myeloid Leukemia*", "*BCR-ABL1*", "*Tyrosine Kinase Inhibitors*" y "*Geriatric Assessment*". Se aplicaron filtros para limitar la búsqueda a artículos publicados entre 2010 y 2022, en idiomas inglés y español, así como a revisiones sistemáticas y ensayos clínicos de fase III. La selección de estudios se llevó a cabo siguiendo el diagrama PRISMA para garantizar la transparencia del proceso. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando la herramienta GRADE. Fueron revisados 142 artículos, de ellos 63 revisiones sistemáticas, 35 ensayos clínicos fase III y 44 estudios observacionales; de los que fueron seleccionados 20.

DESARROLLO

Etiopatogenia

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por la proliferación descontrolada de células mieloides. Afecta a los glóbulos blancos mieloides en la médula ósea y se conoce también como leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica o leucemia mielocítica crónica⁵.

La LMC fue la primera enfermedad hematológica maligna en la que se identificó una anomalía genética adquirida específica: el cromosoma Filadelfia (Ph). Descrito inicialmente en 1960 por Nowell y Hungerford. Posteriormente Rowley demostró, en 1973, que el cromosoma Ph resulta de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, designada como $t(9;22)(q34;q11)$ ¹.

Esta translocación, que ocurre en una única célula madre hematopoyética, genera el gen de fusión quimérico BCR-ABL1, producto de la unión del gen ABL1 (Abelson) en el cromosoma 9 con la región de ruptura de conglomerados (BCR) en el cromosoma 22. Este oncogén BCR-ABL1 codifica una tirosina quinasa constitutivamente activa, que promueve proliferación celular y resistencia a apoptosis, lo que conduce a la producción excesiva de granulocitos, las células leucémicas características de la LMC¹.

La presencia del cromosoma Ph, y por ende del gen BCR-ABL1, se detecta en más del 95% de los pacientes con LMC, denominándose LMC Ph+. En un pequeño porcentaje de casos, aunque se detecta el gen BCR-ABL1, el cromosoma Ph no es evidente (LMC Ph-). En aquellos casos donde ni el cromosoma Ph ni el gen BCR-ABL1 están presentes, se considera la posibilidad de una leucemia mieloide crónica atípica. Estos pacientes suelen presentar una respuesta menos favorable al tratamiento y una supervivencia más corta⁵.

Los mecanismos de progresión incluyen:

1. Mutaciones en BCR-ABL1: T315I (resistencia a TKI de 1^a/2^a generación).
2. Alteraciones epigenéticas: Hipermetilación de genes supresores (ej: p15INK4B).
3. Expansión clonal independiente de BCRABL1: Observada en fase acelerada/blástica.

Manejo Clínico

Enfoque geriátrico

La valoración geriátrica integral (VGI) estratifica a los pacientes oncológicos de edad avanzada, optimizando la toma de decisiones terapéuticas. Esta herramienta permite discernir entre aquellos candidatos a tratamiento estándar, aquellos que se beneficiarían de una terapia adaptada a su reserva funcional y biológica, y aquellos para quienes los cuidados paliativos constituyen la opción más apropiada⁹.

Los componentes de la VGI, de manera independiente a los predictores oncológicos convencionales, aportan valor pronóstico en la estimación del riesgo de toxicidad severa asociada a los diversos tratamientos oncológicos. Esta capacidad predictiva se extiende a múltiples tipos de cáncer y sus correspondientes terapias¹⁰.

En oncogeriatría, la VGI ha demostrado su utilidad en la: 1) identificación de factores reversibles que podrían comprometer la eficacia del tratamiento (p. ej., soporte social insuficiente, malnutrición, comorbilidades tratables); 2) estimación del riesgo de mortalidad, influenciado por el estado funcional, la carga de comorbilidad (donde la depresión y la anemia emergen como factores de riesgo significativos), y la presencia de síndromes geriátricos; y 3) evaluación de la tolerancia a la quimioterapia, la cual tiende a ser menor en pacientes con dependencia funcional, comorbilidades, desnutrición y anemia. La evaluación funcional se facilita mediante instrumentos de cribado como el *Vulnerable Elders Survey* (VES-13), el *Timed Up and Go* (TUG) y el *Short Physical Performance Battery* (SPPB)¹¹.

La fragilidad se asocia a una respuesta terapéutica subóptima, mayor incidencia de toxicidad y menor supervivencia en pacientes con neoplasias hematológicas. Por consiguiente, el cri-

bado de fragilidad y la evaluación funcional en esta población tienen como objetivo determinar la edad fisiológica del paciente, lo que permite personalizar las opciones de tratamiento y los objetivos de la atención¹².

A medida que la fragilidad progresa, el proceso de envejecimiento se acelera, los pacientes tienen una menor reserva fisiológica y se vuelven más vulnerables a la discapacidad. Es crucial distinguir la fragilidad, de la discapacidad y la comorbilidad, aunque estos fenómenos estén interrelacionados¹³.

Existe consenso en que la incorporación de la VGI en la práctica oncológica geriátrica facilita la estratificación de esta población heterogénea, optimizando la planificación terapéutica¹⁴. Esta recomendación es respaldada por sociedades científicas de renombre como la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG), la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).

Diversas escalas facilitan la clasificación de los pacientes geriátricos. No obstante, aquellos con mayor riesgo o complejidad clínica se benefician de una VGI exhaustiva. La escala G8 ha demostrado ser una herramienta de cribado validada y ampliamente utilizada en oncogeriatría, debido a su sensibilidad para detectar deterioro funcional, toxicidad postquimioterapia y su valor pronóstico en la supervivencia, además de su sencillez (solo 8 preguntas) y rapidez de aplicación (tarda menos de cinco minutos en aplicarse). En 2014, se validó la escala G8 en pacientes de edad avanzada con neoplasias hematológicas agresivas, demostrando su utilidad para identificar a aquellos que se beneficiarían de una VGI integral¹⁵.

El Grupo Español de Hematogeriatría (GEHEG) de la Sociedad Española de Hematología (SEHH) ha desarrollado la escala *Geriatric Assessment in Hematology* (GAH), la primera herramienta específica para guiar las decisiones terapéuticas en pacientes geriátricos con neoplasias hematológicas¹⁶.

A la hora de calcular la esperanza de vida, una de las herramientas más utilizadas en oncogeriatría es la prognosis, la cual realiza una aproximación a la esperanza de vida estimada para el paciente en función de sus antecedentes y de su situación funcional, y compara esta

con la esperanza de vida que cabe esperar por la enfermedad tumoral. La velocidad de la marcha (VM) se correlaciona significativamente con la esperanza de vida en adultos mayores⁷, lo que subraya la importancia de la evaluación de la esfera funcional mediante escalas validadas.

La VGI identifica factores críticos en pacientes mayores:

- ✓ Escala G8 ≤ 14 : Asociada a mayor riesgo de neutropenia febril (RR 2.1, IC 1.3-3.4).
- ✓ Comorbilidades (CIRS-G ≥ 6): Requieren ajuste de dosis (ej: Nilotinib contraindicado en insuficiencia cardíaca NYHA III-IV).
- ✓ Fragilidad (índice ≥ 0.25): Predice adherencia $< 50\%$ a TKI.

Es crucial tener en cuenta que la VGI es una herramienta integral que evalúa múltiples dominios, incluidos el estado funcional, las comorbilidades, el estado cognitivo, el estado nutricional y el apoyo social. La interpretación de los resultados de la VGI debe realizarse en el contexto de la situación clínica individual del paciente. La toma de decisiones terapéuticas en pacientes ancianos con LMC debe ser individualizada y basada en una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios.

Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC) se basa en una combinación de laboratorio y de imágenes:

1. Hemograma completo con fórmula leucocitaria:

- Puede revelar anemia, manifestada por una disminución en el recuento de glóbulos rojos⁵.
- Característicamente, se observa leucocitosis con predominio de neutrófilos y desviación a la izquierda, con recuentos leucocitarios que oscilan entre 10 y 500 x 10⁹/L.
- La trombocitopenia o trombocitosis pueden estar presentes, dependiendo de la fase de la enfermedad.
- Es común el aumento en el porcentaje de basófilos y eosinófilos¹⁷.

2. Frotis de sangre periférica:

- Permite evaluar la morfología y el recuento de las células sanguíneas.
- Revela las características específicas de los glóbulos blancos, incluyendo la presencia de células inmaduras (blastos) en diversas etapas de maduración⁵.

3. Aspirado y biopsia de médula ósea:

- Muestra hiper celularidad con hiperplasia mieloide marcada y, en algunos casos, fibrosis de reticulina o colágeno.
- Aproximadamente el 15% de los pacientes presenta un 5% o más de blastos en sangre periférica o médula ósea.

4. Análisis citogenético:

- La presencia de la translocación t(9;22)(q34;q11), que resulta en el cromosoma Filadelfia, confirma el diagnóstico¹⁷.

5. Hibridación in situ fluorescente (FISH por sus siglas en inglés *Fluorescence in situ hybridization*):

- Es un método más sensible que permite identificar la presencia del gen de fusión BCR-ABL1 que se visualiza mediante la superposición de señales fluorescentes⁵.

6. Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR):

- Es la prueba más sensible para detectar y cuantificar el gen BCR-ABL1 en muestras de sangre o médula ósea. Permite la detección de niveles mínimos de BCR-ABL1, incluso una célula leucémica entre 100.000 y 1.000.000 de células normales⁵.

Pruebas por imágenes

- El ultrasonido abdominal y la tomografía computarizada (TC) pueden ser útiles para evaluar la esplenomegalia y otras manifestaciones extramedulares⁴.

Los Criterios diagnósticos de la OMS 2022 incluyen¹⁸:

1. Citogenética convencional o Hibridación Fluorescente in situ (FISH): Presencia de Ph+ en $\geq 20\%$ de las células.
2. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR): Detección del transcrito BCR-ABL1 (p210, p190 o p230).

3. Estudios de próxima generación (NGS): Identificación de mutaciones adicionales (ej: ASXL1, asociadas a peor pronóstico).

Es fundamental recordar que el diagnóstico de LMC también se basa en la historia clínica del paciente y el examen físico. Síntomas y signo pueden sugerir la presencia de LMC. Es importante, además, recordar que la LMC se clasifica en diferentes fases (crónica, acelerada y blástica), y los criterios diagnósticos pueden variar según la fase.

Síntomas y signos

Es una enfermedad de progresión lenta la cual no interfiere totalmente con el desarrollo de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas⁵. Por lo tanto, es posible sean asintomáticos. Los pacientes a menudo informan presentar debilidad, fatiga, disnea a pequeños esfuerzos, fiebre, artralgias, pérdida de peso sin explicación, dolor o sensación de saciedad debido esplenomegalia y sudoración nocturna.

En el adulto mayor suele presentarse de forma insidiosa, con un síndrome anémico progresivo o astenia, anorexia, sudoración nocturna, pérdida de peso y otros síntomas de hipermetabolismo⁷. La esplenomegalia es el hallazgo físico más frecuente¹⁷.

Fases

El conocimiento de la fase de la enfermedad es fundamental para guiar el tratamiento y predecir el pronóstico. La LMC se clasifica en tres fases⁵:

a) Fase crónica:

Es la fase inicial, de progresión lenta, con una duración promedio de 3 a 4 años. Se caracteriza por la diferenciación hematopoyética y la producción de granulocitos maduros funcionales. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en esta fase, a menudo de forma asintomática, y responden bien al tratamiento estándar⁷.

b) Fase acelerada:

Se caracteriza por la pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación celular. Se observa un aumento en el número de blastos mieloides inmaduros y la posible aparición de nuevas anomalías cromosómicas, además del cromosoma Filadelfia. Los criterios diagnósticos incluyen: basofilia >20%, blastos >20% en sangre o médula ósea, trombocitopenia no relacionada con el tratamiento, esplenomegalia, empeoramiento de la anemia y otras anomalías cromosómicas^{1, 5, 7}. La progresión a la fase blástica es inevitable si no se instaura tratamiento⁷.

c) Fase blástica (también denominada “crisis blástica”):

Se caracteriza por la acumulación de blastos inmaduros en la médula ósea, sangre y otros tejidos. Los hallazgos clínicos y de laboratorio incluyen: anemia (Hb <9 g/dL), leucocitosis marcada, trombocitopenia o trombocitosis, blastos >30% en sangre periférica o >20% en médula ósea, enfermedad extramedular y anomalías cromosómicas adicionales^{4, 17}. Los pacientes pueden presentar fiebre, fatiga, disnea, dolor abdominal, artralgias, esplenomegalia dolorosa, hepatomegalia, linfadenopatías, anorexia, pérdida de peso, sangrado e infecciones⁴. Pueden ocurrir localizaciones extramedulares, especialmente en huesos, piel, pleura, pulmones y sistema nervioso central⁷.

Factores pronósticos

Además de las fases de la LMC, existen otros factores que afectan las decisiones sobre el tratamiento y predicen el pronóstico del paciente:

- Fase de la enfermedad: Este es un factor pronóstico fundamental pues este empeora a medida que la enfermedad progresa en sus diferentes fases.
- Edad de 60 años y más: La edad avanzada se asocia con un peor pronóstico en la LMC, debido a la mayor probabilidad de comorbilidades y menor tolerancia al tratamiento.
- Esplenomegalia: El agrandamiento del bazo (esplenomegalia) es un indicador de mayor carga tumoral y se asocia con un peor pronóstico.
- Conteo de plaquetas ya sea muy alta o muy bajo: Las alteraciones significativas en el recuento de plaquetas pueden indicar una enfermedad más agresiva.

- Blastos en sangre: La presencia de blastos en la sangre periférica es un signo de progresión de la enfermedad y un factor de mal pronóstico.
- Cantidad elevada de basófilos y eosinófilos: La basofilia y la eosinofilia elevadas se han asociado con un peor pronóstico y se incluyen en algunos sistemas de puntuación pronóstica.

Muchos de estos factores se usan en los sistemas de puntuación pronóstica para predecir el desenlace clínico de los pacientes con LMC, siendo lo más utilizados:

- Sistema pronóstico Sokal: Es uno de los sistemas de puntuación pronóstica más antiguos y utilizados en la LMC.
- Sistema pronóstico Hasford: También es un sistema de puntuación pronóstica ampliamente utilizado, que incorpora variables clínicas y hematológicas.
- El sistema de puntuación del Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados (EUTOS), agregándose valor de eosinófilos y basófilos⁵: Este sistema de puntuación pronóstica se ha desarrollado para predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Es muy importante recalcar que este sistema es de los más utilizados en la actualidad.

Consideraciones adicionales:

- Es importante destacar que la introducción de los TKI ha transformado el pronóstico de la LMC, y muchos de estos factores pronósticos han perdido relevancia en la era de los TKI.
- La respuesta molecular al tratamiento con TKI es ahora un factor pronóstico clave.
- Es importante que los médicos valoren todos los factores en conjunto pues, aunque los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) han revolucionado su pronóstico, persisten desafíos en pacientes mayores con comorbilidades, polifarmacia y fragilidad que aumentan el riesgo de toxicidad y pueden dificultar la adherencia terapéutica.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

En la era pre-TKI, la mediana de supervivencia en LMC era de aproximadamente 30 meses¹⁸.

El tratamiento sistémico actual se centra en terapia dirigida, con opciones limitadas para quimioterapia e inmunoterapia. Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) son el pilar de la terapia dirigida, bloqueando la actividad de BCR-ABL¹⁴. Previo al inicio de TKI, se recomienda la detección de hepatitis¹⁷.

Actualmente los TKI disponibles para la LMC son:

- Imatinib (400mg/día o 400mg/12h): Primer TKI aprobado por la *Food and Drug Administration* (2001). Efectos secundarios: dolor abdominal (minimizado con alimentos), citopenias, edema, fatiga, diarrea, calambres.
- Dasatinib (100mg/día): Usado en diagnóstico reciente y resistencia a otros TKI. Efectos secundarios: citopenias, efusión pleural, hipertensión pulmonar, sangrado, retención de líquidos, diarrea, erupción, cefalea, fatiga, náuseas⁴. Evitar antiácidos⁷.
- Nilotinib (300mg/12h): Similar a dasatinib. Efectos secundarios: erupción, cefalea, náuseas, diarrea, prurito. Efectos graves (raros): hiperglucemia, ascitis, pancreatitis, eventos cardiovasculares (arritmias, isquemia, muerte súbita).
- Bosutinib: Aprobado en 2012, por la *Food and Drug Administration (FDA)*, para resistencia/intolerancia a otros TKI. Efectos secundarios: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, fiebre, reacciones alérgicas, hepatotoxicidad.
- Ponatinib: Aprobado en 2012 para resistencia/intolerancia y mutación T315I. Efectos secundarios: hipertensión, erupción, dolor abdominal, fatiga, cefalea, xerosis, constipación, fiebre, artralgias, náuseas.
- Asciminib: Aprobado por la FDA en octubre de 2021 para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica, 1 previamente tratados con dos o más inhibidores de la tirosina qui-

nasa (TKI). La dosis recomendada es de 40 mg dos veces al día, con ajustes basados en la tolerancia del paciente. Efectos secundarios: trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético y elevación de enzimas hepáticas. Efectos graves: pancreatitis, eventos tromboembólicos y toxicidad hepática.

Dasatinib y nilotinib logran respuestas citogenéticas más rápidas que imatinib, pero no hay diferencia en supervivencia global. Ponatinib es crucial en T315I⁴.

Quimioterapia.

La quimioterapia es limitada, reservada para fase blástica o como puente a trasplante alogénico. Omacetaxina mepesuccinato (inhibidor de síntesis proteica) es una opción en resistencia/intolerancia a ≥ 2 TKI. Se administra subcutánea diariamente durante 7 a 14 días, con efectos secundarios como citopenias, diarrea, náuseas, fatiga, fiebre, infección⁵. La hidroxiurea controla rápidamente la leucocitosis y esplenomegalia, útil en pacientes con esperanza de vida < 5 años⁷.

Inmunoterapia

El interferón, aunque efectivo, ha sido desplazado por los TKI debido a menor eficacia y mayor toxicidad⁵. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) es una opción, pero la toxicidad limita su uso en pacientes mayores⁴.

Tratamiento según la fase de la enfermedad.

El tratamiento se adapta a la fase de la enfermedad:

-Fase crónica:

La terapia con inhibidores de la tirosina quinasa es el tratamiento estándar para la enfermedad en fase crónica. El objetivo inmediato del tratamiento es reducir cualquier síntoma de la LMC. Mientras que el objetivo a largo plazo es disminuir o eliminar las células con el

cromosoma Filadelfia para retardar la enfermedad o evitar que ésta pase a una fase blástica⁵.

-Fase acelerada:

La meta del tratamiento en fase acelerada, al igual que en el caso de la fase crónica, es eliminar todas las células que contienen el gen BCR-ABL1, produciendo así una remisión. Si esto no es posible, la meta es hacer que la enfermedad vuelva a la fase crónica. Se recomienda que los pacientes en la fase acelerada de la enfermedad reciban tratamiento en un centro especializado.

En esta fase se adquieren nuevas mutaciones genéticas que pueden disminuir la eficacia de los tratamientos. Antes de empezar un tratamiento, los pacientes deberían someterse a un análisis de mutación del gen BCR-ABL1.

Las opciones de tratamiento en fase acelerada dependen de los tratamientos previos que haya recibido el paciente. Si se diagnostica la enfermedad en la fase acelerada y el paciente aún no ha recibido ningún inhibidor de la tirosina quinasa, una opción de tratamiento es empezar la terapia con un medicamento de esta clase⁵. Otra opción es recibir tratamiento en un ensayo clínico⁴.

-Fase blástica:

Se recomienda reciban tratamiento en un centro especializado.

Antes de empezar el tratamiento para la enfermedad en fase blástica, es necesario realizar dos pruebas importantes:

- Determina si la fase blástica involucra a las células blásticas mieloides o linfoides. Importante porque el tipo de célula blástica es un factor en la decisión sobre el tratamiento.
- Análisis de mutación en el dominio de la quinasa de BCR-ABL1, detecta mutaciones en la parte del gen BCR-ABL1 al que se dirigen los inhibidores de la tirosina quinasa. Distintas mutaciones pueden hacer que la proteína BCR-ABL1 sea más o menos resistente a ciertos inhibidores de la tirosina quinasa.

Otra opción de tratamiento es terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa, con o sin quimioterapia, y luego se someta a un alotrasplante de células madre. En general, se prefieren los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, que son más potentes, para el tratamiento de la LMC en fase blástica. Al igual tomar en cuenta para ensayo clínico⁵.

Evaluación de la respuesta al tratamiento.

Es una de las estrategias clave para el manejo de la Leucemia Mieloide Crónica. Hay tres tipos de respuestas: hematológica, citogenética y molecular⁵.

Respuesta hematológica: se describe como “parcial” o “completa”, según los resultados del hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC) con fórmula leucocitaria.

-Una respuesta hematológica completa:

- Niveles saludables de glóbulos blancos y plaquetas.
- Ausencia de signos de células sanguíneas anormales, como los blastocitos, en la sangre.
- Bazo de tamaño normal
- No existen síntomas de LMC⁴.

-Una respuesta parcial:

- Los recuentos sanguíneos aún son anormales.
- Todavía puede haber algunos blastocitos en la sangre.
- El bazo aún puede estar agrandado.
- Los síntomas y los resultados de los análisis de sangre han mejorado desde el comienzo del tratamiento.

Respuesta citogenética: medición de la cantidad de células de la médula ósea que contienen el cromosoma Philadelphia (Ph+). Para esta medición se utiliza un análisis citogenético o prueba de hibridación in situ con fluorescencia (FISH)

Respuesta molecular: presencia de disminución de la cantidad de células con el gen BCR-ABL1. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mide la cantidad de células que contienen el gen BCR-ABL1 en la sangre periférica. La respuesta molecular inicial del paciente al tratamiento es importante en la predicción del desenlace clínico y en la decisión sobre las opciones futuras de tratamiento.

Escala Internacional (IS). Escala estandarizada para la evaluación de los resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa mide la cantidad de células que tienen el gen BCR-ABL1. Se usa para determinar la eficacia del tratamiento. Define el valor normalizado de referencia como BCR-ABL1 100%. Una reducción logarítmica indica que el nivel de BCR-ABL1 ha disminuido cierta cantidad de veces respecto al valor normalizado de referencia⁵.

Control

El monitoreo con RT-qPCR es trimestral tras respuesta citogenética, y cada 3-6 meses tras 2 años de BCR-ABL1 $\leq 1\%$.

La mortalidad anual en LMC es $<10\%$ en los primeros 2 años. La supervivencia a 5 años varía según el riesgo Sokal/Hasford: bajo (76%), intermedio (55%), alto (25%). En fase acelerada/blástica, es $<10\%$ y 5%, respectivamente⁴.

Cuidados paliativos

La Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 2014, enfatiza la integración de los cuidados paliativos (CP) en los sistemas de salud, promoviendo un abordaje integral del paciente con enfermedades avanzadas que comprometen la vida. Los equipos de CP abordan no solo los síntomas físicos, sino también el sufrimiento psicosocial y espiritual asociado a estas condiciones²⁰.

La integración de CP en oncohematología enfrenta desafíos debido a la variabilidad en la trayectoria del paciente, que puede fluctuar entre complicaciones agudas y remisiones prolongadas. La transición entre tratamientos intensivos y cuidados paliativos puede ser abrupta, requiriendo flexibilidad y comunicación fluida entre equipos. La indicación de CP no se basa exclusivamente en la expectativa de vida, sino en la complejidad de las necesidades del paciente, incluyendo síntomas, afrontamiento y toma de decisiones. La intervención temprana de CP mejora la calidad de vida y la evolución clínica. El modelo de Chung et al. en trasplante hematopoyético (TH) destaca la importancia de la colaboración temprana entre oncohematología y cuidados paliativos.

tólogos y equipos de CP. La comunicación sobre el pronóstico y las posibles complicaciones del tratamiento es esencial, manteniendo siempre una perspectiva de esperanza⁸.

Evaluación de la Situación Paliativa

El deterioro funcional es un predictor clave de mortalidad en pacientes mayores. La *Palliative Performance Scale* (PPS) evalúa específicamente la capacidad funcional en pacientes paliativos. Herramientas como el PaP Score (*Palliative Prognostic Score*) y CARING (*Cancer, Admission \geq 2, Residence in a nursing home, Intensive care unit admit, Noncancer hospice Guidelines*) estratifican el riesgo y pronostican la supervivencia⁹.

Sistemas de cribado como PIG-GSF (*Prognostic Indicator Guidance at the Gold Standards Framework*), SPICT (*Supportive & Palliative Care Indicators Tool*) y NECPAL (Necesidades Paliativas) identifican pacientes con necesidades paliativas específicas. La Valoración Geriátrica Integral (VGI) es una herramienta integral en este contexto⁹.

La planificación de los cuidados al final de la vida debe ser individualizada. El rol de la enfermería especializada es crucial en el manejo de síntomas y el apoyo emocional⁸.

El manejo de síntomas prevalentes al final de la vida, como delirio, disnea y dolor, se basa en guías específicas. La morfina es el opioide de elección. En casos de delirio, se pueden utilizar antipsicóticos parenterales, evitando la sedación innecesaria. La hidratación debe ser cautelosa, con volúmenes limitados y el uso de hioscina para secreciones excesivas. La sedación paliativa con midazolam se reserva para síntomas refractarios⁸.

CONCLUSIONES

Avances Recientes

La investigación en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha experimentado avances significativos en los últimos años, particularmente en el manejo de pacientes geriátricos. La aprobación de asciminib por la FDA en 2021 y su posterior autorización por la Comisión Europea en 2022 representa un hito crucial en el tratamiento de pacientes con mutaciones resistentes como la T315I. Este inhibidor alostérico no solo mejora las tasas de respuesta molecular completa (RMC), sino que también reduce la toxicidad asociada a los inhibidores de primera y segunda generación, lo cual es crucial para pacientes geriátricos con fragilidad o comorbilidades significativas.

Otro avance destacado es la optimización de estrategias de suspensión de tratamiento (*treatment-free remission*, TFR) en pacientes seleccionados que alcanzan respuestas moleculares profundas y sostenidas. Estudios recientes han demostrado que hasta el 40% de los pacientes en TFR mantienen remisión prolongada sin recaídas, reduciendo así la carga física, psicológica y económica del tratamiento continuo. Además, la integración de herramientas de valoración geriátrica integral (VGI), como la escala GAH desarrollada por el Grupo Español de Hematogeriatria (GEHEG), ha permitido identificar factores predictivos de toxicidad y adaptar dosis de TKI en ancianos frágiles, mejorando tanto la tolerabilidad como la adherencia al tratamiento.

La investigación en biomarcadores pronósticos ha avanzado, con la identificación de mutaciones adicionales y alteraciones epigenéticas que influyen en la progresión de la LMC. La integración de estas herramientas en la práctica clínica promete una mayor precisión en la estratificación de riesgo y la personalización del tratamiento.

Estos avances refuerzan la necesidad de un enfoque multidisciplinario que combine oncología, geriatría y cuidados paliativos para maximizar los beneficios terapéuticos.

Desafíos Futuros

A pesar de los avances logrados, persisten importantes desafíos en el manejo de la LMC en adultos mayores. Uno de los principales obstáculos es la inclusión insuficiente de pacientes geriátricos en ensayos clínicos, lo que limita la evidencia disponible sobre la seguridad y eficacia de nuevas terapias en esta población vulnerable. Esto subraya la necesidad de diseñar estudios específicos que consideren variables como fragilidad, comorbilidades y reserva funcional, para garantizar recomendaciones basadas en datos sólidos.

Otro desafío crítico es la gestión de la toxicidad a largo plazo asociada a los inhibidores de tirosina quinasa. En adultos mayores, efectos adversos como hiperglucemia, eventos cardiovasculares y deterioro cognitivo pueden comprometer la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. Futuras investigaciones deben centrarse en identificar biomarcadores predictivos de toxicidad y desarrollar estrategias preventivas que minimicen estos efectos.

La adherencia al tratamiento en pacientes geriátricos es un desafío multifactorial. La implementación de intervenciones para mejorar la adherencia, incluyendo la educación del paciente, el apoyo psicosocial y el seguimiento remoto, es crucial para optimizar los resultados.

La integración de la VGI en la práctica clínica rutinaria requiere la superación de barreras, incluyendo la falta de capacitación y recursos. La estandarización de la VGI y la validación de herramientas de cribado específicas para la LMC son necesarias para facilitar su implementación.

Por último, la integración de cuidados paliativos tempranos sigue siendo un área subdesarrollada en la atención de personas mayores con LMC. Aunque herramientas como NECPAL y *Palliative Performance Scale* (PPS) han mejorado la identificación de necesidades paliativas, aún existe una brecha en la comunicación entre oncólogos y equipos de cuidados paliativos. Abordar esta desconexión mediante modelos colaborativos y capacitación interdisciplinaria será esencial para optimizar la atención integral en esta población.

A pesar de los avances, persisten desafíos significativos en el acceso a tratamientos para la LMC en países en desarrollo. El costo de los TKI de tercera generación, como asciminib, limita su disponibilidad en estos entornos. La implementación de programas de acceso a medicamentos innovadores y la negociación de precios asequibles son esenciales para garantizar que estos tratamientos lleguen a los pacientes que más los necesitan.

La colaboración entre organizaciones internacionales, gobiernos, industria farmacéutica y la sociedad civil es esencial para superar las barreras de acceso a tratamientos y mejorar los resultados clínicos de la LMC en países en desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cañizalez JZ, Rojas de Atencio A, Urdaneta K, Atencio Rojas R, González R, Soto M et al. Transcritos del gen BCR-ABL, en pacientes con leucemia Mieloide crónica en Venezuela. Saber [Internet]. 2015 Sep [citado 2022 Mar 12]; 27(3): 422-429. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-0162201500030008&lng=es.
2. Cervantes Requena F. Capítulo 206: Neoplasias mieloproliferativas crónicas. En: Ciril Rozman Borstnar, Francesc Cardellach editores. Farreras Rozman Medicina Interna [Internet]. 19th ed. España: Elsevier; 2020. p.1560-1571.
3. Rodríguez M, Cardona AF, Grajales MA, Enciso L, Ruiz G, Yepes A et al. Leucemia mieloide crónica en crisis blástica bases moleculares y diagnóstico. Rev. venez. oncol. [Internet]. 2007 Dic [citado 2022 Mar 12];19(4):287-296. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822007000400003&lng=es.
4. American Cancer Society. Chronic myeloid leukemia (CML) [Internet]. Cancer.org. [citado 2022 Mar 12]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia.html>
5. Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia Mieloide Crónica [Internet]. www.LLS.org [citado 2022 Mar 12]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/2022-05/PS31S_CMLBooklet2021_5_22_rev_spanish_0.pdf

6. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/140/12/1345/485817/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2022>
7. Isabel Huedo Rodenas y Juan ramón Romero Macías. Capítulo 122 El anciano con neoplasias hematológicas. Tratado de medicina geriátrica, fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. Elsevier España 2020, pág.1229-1243.
8. Najún M. Oncohematología y Cuidados Paliativos en Argentina: dando los primeros pasos. *Hematología*. 2015;19(3):227-230. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/08%20Oncohema%20Cuidadosvol%2019%20n3.pdf>
9. Rodríguez Couso Myriam. Intervenciones geriátricas en el mayor con cáncer basadas en la valoración geriátrica integral. Áreas de optimización: lo que el geriatra puede aportar al equipo multidisciplinar. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2020 [citado 2022 Mar 12]; 37(spe1): 38-47. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000200004&lng=es. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02988>.
10. Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores: revisión de la literatura. *Univ. Med.* 2021;62(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2310/231074797007/html/> <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-1.toxi>
11. Suing MJ, Tixi-Ramírez R, Rivera-Ávila NC. Evaluación oncogeriátrica y su impacto en el tratamiento de los adultos mayores con cáncer. Lo que se debe saber en oncología. *J cancerol.* 2018; 5: 127-35. Disponible en: http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2018_04_127-135.pdf
12. Acosta-Benito MÁ, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo multidisciplinar [Frailty in primary care: Diagnosis and multidisciplinary management]. *Aten Primaria*. 2022 Sep;54(9):102395. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102395. PMID: 35700618; PMCID: PMC9198324.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb

8. Erratum in: Lancet. 2013 Oct 19;382(9901):1328. PMID: 23395245; PMCID: PMC4098658.
14. Molina Garrido MJ. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. Nutr Hosp. 2016 Jun 3;33(Suppl 1):177. Spanish. doi: 10.20960/nh.177. PMID: 27269217.
15. Richter Lucia, Revollo Ariana, Silveyra Noelia, Lladó Natalia, Kmaid Ana, Ubillos Luis. Evaluación geriátrica guiada por G8 en la decisión del tratamiento de adultos mayores con cáncer. Un estudio piloto. Anfamed [Internet]. 2020 [citado 2022 Mar 12]; 7 (2): e201. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542020000201201&lng=es. <https://doi.org/10.25184/anfamed2020v7n2a1>.
16. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C; GAH Group. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. J Geriatr Oncol. 2015 Sep;6(5):353-61. doi: 10.1016/j.jgo.2015.03.003. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26139300.
17. Susan O'Brien y Elias Jabbour. Capítulo 184 Leucemias crónicas. Tratado de medicina interna 25va edición Goldman-Cecil. Elsevier 2017 España pág. 1246-1257.
18. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.
19. Hoch M, Huth F, Sato M, Sengupta T, Quinlan M, Dodd S, Kapoor S, Hourcade-Potelleret F. Pharmacokinetics of asciminib in the presence of CYP3A or P-gp inhibitors, CYP3A inducers, and acid-reducing agents. Clin Transl Sci. 2022 Jul;15(7):1698-1712. doi: 10.1111/cts.13285. Epub 2022 May 26. PMID: 35616006; PMCID: PMC9283742
20. World Health Organization. Cuidados paliativos [Internet]. Who.int. World Health Organization: Ginebra; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>