



Recomendaciones del GELMC sobre el manejo de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en el seno de la pandemia por SARS-CoV-2/enfermedad COVID-19

Mediante el presente documento el Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC), pretende realizar unas recomendaciones prácticas para el manejo de esta enfermedad en el seno de la gravísima crisis sanitaria que estamos atravesando.

1. Riesgo de infección por SARS-CoV-2 y gravedad de la misma en pacientes con LMC

- No existe evidencia clara de que los pacientes con LMC tengan mayor riesgo de desarrollar COVID-19, ni por la propia enfermedad ni por el uso de inhibidores de la tirosinasa (ITC), así como tampoco de que tengan riesgo de presentar formas más graves. En general se acepta que estos pacientes no presentan un grado profundo de inmunosupresión, pero sí se debe considerar que todos los ITC son potencialmente inmunoactivos, especialmente dasatinib. Además, se ha demostrado que la respuesta a la vacunación antigripal está disminuida en estos pacientes, con una inmunidad humoral afectada. El principio de prudencia ante una infección de la cual todavía sabemos poco nos hace recomendar que estos pacientes deben extremar las medidas de prevención establecidas por las autoridades sanitarias, y deben ser diagnosticados precozmente con PCR en caso de desarrollar síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2.

2. Recomendaciones generales de seguimiento y tratamiento

- Si los pacientes no presentan datos de enfermedad COVID-19 mantendrán su tratamiento habitual.
- Reducción al mínimo posible del número de visitas hospitalarias y de pruebas diagnósticas, sustituyendo visitas presenciales por consultas telefónicas o telemáticas.
- Protección de pacientes y sanitarios en las actividades hospitalarias con medidas adecuadas al nivel de exposición.
- El cribado telefónico o telemático previo a la visita presencial, cuando ésta sea imprescindible, puede ayudar a la identificación de pacientes sintomáticos sospechosos de infección.
- En cuanto a los estudios de evaluación de respuesta al tratamiento, se recomienda individualizar su realización en función de la situación del paciente, demorándolo si resulta seguro.
- Para los pacientes incluidos en ensayos clínicos, se propone seguir las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del 16 de marzo de 2020, las actualizaciones periódicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y las recomendaciones específicas de cada ensayo clínico.
- No se recomienda iniciar intentos de discontinuación del tratamiento, y en pacientes que hayan iniciado un intento de discontinuación recientemente y realicen controles mensuales de PCR, se valorará individualmente si es seguro mantener dicho seguimiento versus retomar el tratamiento y así poder espaciar las visitas.



3. Manejo del tratamiento y de las visitas en pacientes de nuevo diagnóstico sin manifestaciones clínicas ni evidencia de enfermedad COVID-19

- Ante pacientes con nuevos diagnósticos se iniciará el ITC elegido para cada caso y se realizará el control analítico habitual, aproximadamente cada 2 semanas con control preferentemente telefónico o telemático. En pacientes de edad avanzada valorar mantener únicamente tratamiento citorreductor con hidroxiurea para poder espaciar las visitas hasta mejoría de la crisis actual.
- En general no se realizarán estudios de médula ósea de control, salvo en casos de sospecha de progresión, y siguiendo las recomendaciones generales.

4. Manejo del tratamiento en pacientes con infección documentada COVID-19

- En pacientes con **formas asintomáticas o leves**, con radiografía de tórax y analítica normal (si están disponibles), y sin indicación de tratamiento específico, se puede mantener el ITC, pero realizando una valoración individualizada, y un control telefónico de la evolución por su médico de primaria o hematólogo, para cambiar de actitud en caso de empeoramiento clínico.
- **En pacientes con indicación de tratamiento para COVID-19** con antiretrovirales y/o hidroxycloquinay/o azitromicina se deben considerar las siguientes interacciones medicamentosas:
 - **Lopinavir/ritonavir:** Se trata de un potente inhibidor de CYP 450 3A4, por lo que puede elevar los niveles de todos los ITC y aumentar su toxicidad. Parece que está elevación de niveles es leve con imatinib. A su vez imatinib puede aumentar los niveles de lopinavir por inhibición de CYP3A4. Además, existe riesgo de prolongación del QT con la combinación, principalmente con nilotinib, dasatinib y bosutinib.
 - **Hidroxycloquina:** Existe riesgo de prolongación de QT con su combinación con nilotinib, dasatinib y bosutinib, y de neurotoxicidad en la combinación con ponatinib. En un estudio previo de combinación de imatinib e hidroxycloquina se describió un caso de arritmia y otro de insuficiencia cardíaca.
 - **Azitromicina:** Existe riesgo de prolongación de QT con la combinación con nilotinib, dasatinib y bosutinib.

Por otro lado, se debe tener en cuenta:

- Con lopinavir/ritonavir las principales toxicidades son diarrea y hepatotoxicidad, lo que puede ser un problema si se combina con bosutinib o nilotinib.
- El riesgo protrombótico de ponatinib y en menor medida nilotinib, puede ser un problema en estos pacientes que presentan tendencia a coagulopatía y aumento de riesgo trombótico.
- Los potenciales toxicidades pulmonares de dasatinib (derrame pleural y en menor medida HT pulmonar) podrían resultar especialmente problemáticas o generar dudas clínicas en el seno de esta enfermedad.
- El uso de bolos de esteroides, tocilizumab, anakinra, situximab o baricitinib no está contraindicado en estos enfermos.



Recomendaciones

1. En pacientes que reciben lopinavir/ritonavir por neumonía por COVID-19, se debería valorar suspender el tratamiento con el ITC (cualquiera que esté realizando). En pacientes que inician hidroxiclороquina y azitromicina, se recomienda también valorar suspender el tratamiento con ITC: esta recomendación aplica fundamentalmente a nilotinib, dasatinib o bosutinib por el mayor riesgo de prolongación de QT, pero dado que existen datos publicados de riesgo de cardiotoxicidad también con imatinib, parece prudente ampliar la recomendación a todos los ITC.

Considerando que estos tratamientos se suelen administrar por un periodo máximo de 10-14 días, parece improbable que esta suspensión pueda comprometer el pronóstico de la LMC, especialmente en pacientes con respuesta estable. Individualizar en casos de reciente diagnóstico, o alto riesgo de progresión. Si se mantiene el tratamiento monitorizar estrechamente efectos adversos y/o reducir dosis del ITC.

2. En nuevos diagnósticos en el seno de infección COVID-19 se recomienda demorar el inicio de ITC y mantener con citorreducción con hidroxiurea hasta resolución del cuadro.
3. Dado que el pronóstico vital de los pacientes con LMC en fase crónica en tratamiento con ITC es similar al de la población general, su presencia no debe determinar en ningún caso la decisión de ingresar o no al paciente en una unidad de cuidados intensivos o restringirle ningún tipo de cuidados activos frente al COVID-19.

Santiago Osorio, Felipe Casado, Valentín García Gutiérrez, Fermín Sánchez-Guijo, Manuel Pérez Encinas, Guillermo Ortí, María Teresa Gómez Casares, Pilar Giraldo y Juan Luis Steegmann. Junta directiva GELMC

Bibliografía

1. G. A. Horne, J. Stobo, C. Kelly et al. A randomised phase II trial of hydroxychloroquine and imatinib versus imatinib alone for patients with chronic myeloid leukaemia in major cytogenetic response with residual disease. *Leukemia*. 2020 Jan 10. doi: 10.1038/s41375-019-0700-9. [Epub ahead of print].
2. The novel Coronavirus and the COVID-19 Disease Information for Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients State of the Art as of 08 March 2020. International CML foundation.
3. COVID-19 (coronavirus) advice for patients with Chronic Myeloid Leukaemia receiving TKI therapy. Expert opinion from the NCRI CML Subgroup 16th Mar 2020, updated 21st March 2020.
4. Recomendaciones ASH: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-cml>
5. Recomendaciones EHA. CML, TKI treatment and COVID-19 disease. <https://ehaweb.org/covid-19/covid-19-recommendations/recommendations-for-specific-hematologic-malignancies/>