

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Clínica

FRECUENCIA DE DÉFICIT DE B12 EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEPATOLOGÍA
DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER OCTUBRE 2017 ABRIL
2018.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:
HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Sustentante:

Dr. Francisco Alberto Martínez Nuesi

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedalys Romero

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad del sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2018

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I.1. Introducción.	1
I.1.1. Antecedentes.	3
I.1.2. Justificación.	6
II. Planteamiento del problema.	8
III. Objetivos.	9
III.1. Objetivo general	9
III.2. Objetivos específicos.	9
IV. MARCO TEÓRICO.	10
IV.1. Definición y contexto histórico	10
IV.1.1. Historia.	10
IV.1.2. Etiología	12
IV.1.3. Fisiopatología.	13
IV.1.4. Características clínicas.	14
IV.1.5. Síntomas clínicos de la FC de la LMC.	16
IV.1.6. Características de laboratorio de las distintas fases de la LMC	17
IV.1.7. Epidemiología	20
IV.1.8. Diagnóstico de la LMC Ph+.	22
IV.1.9. Tratamiento.	28
IV.1.9.1. Tratamiento anterior a los fármacos ITKs	28
IV.1.9.2. Tratamiento con fármacos ITKs.	29
IV.1.10. Evaluación y pronóstico	36
V. Operacionalización de las Variables.	37
VI. Material y Métodos.	39
VI.1. Tipo de estudio.	40

VI.2. Demarcación geográfica.	50
VI.3. Universo.	40
VI.4. Muestra.	41
VI.5. Criterios	41
VI.5.1. Criterios de inclusión.	41
VI.5.2. Criterios de exclusión.	41
VI.6. Instrumento de recolección de datos.	41
VI.7. Procedimiento.	41
VI.8. Tabulación.	42
VI.9. Análisis.	42
VII. Resultados.	53
VIII. Discusión.	55
IX. Conclusiones.	57
X. Recomendaciones.	58
XI. Referencias.	59
XII. Anexos.	69
XII.1.Cronograma.	69
XII.2. Instrumento de recolección de datos.	70
XII.3. Costos y recursos.	71
XII.4. Evaluación	72

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios quien me dio las fuerzas para continuar aun cuando sentía que el tiempo se detenía, por sostenerme desde el punto de vista temporal y espiritual.

A mi madre Ana Sofía Nuesi Ramos nunca dejo de extenderme la mano en los momentos mas difíciles de este largo trayecto.

A mi padre Virgilio Martínez quien aunque no se encuentra físicamente, nunca dudo en que este momento llegaría, porque me enseñó que la bondad y la humildad no tienen precio.

A mi esposa Gittys M. Avalo por llevarme en las alas de su espíritu, aun cuando el tiempo para compartir se redujo por el trabajo.

A mis hijos Otoniel y Gihanny por soportar tantos momentos de ausencias.

A mis compañeras Álvarez y Mora quienes me brindaron su amistad de forma incondicional. Me siento horado de ser su amigo.

A mis profesores Dr. Matos, Dra. Romero, Dra. Cornelio y Dra. Díaz por su dedicación y entrega, porque ellos facilitaron nuestro aprendizaje.

El sustentante.

DEDICATORIAS

A Dios, quien me ayudo a comprender con mayor claridad las palabras compartidas con el joven rico y aquellos que le acompañaban cuando les dijo: lo que es imposible para el hombre, es posible para Dios. A El que hizo que esto fuera posible.

A mi esposa que intento quedarse despierta toda vez que me toco desafiar el sueño mientras preparaba una presentación.

Dra. Francisco Alberto Martínez Nuesi

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la frecuencia de déficit de B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hepatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018. Estuvo constituido por los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 en el área de hepatología, Estuvo constituido por los pacientes que presentaron leucemia mieloide crónica por insuficiencia de vitamina B12. De acuerdo a la frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes afectados de leucemia mieloide crónica según la edad el 36.3 por ciento fueron mayores de 45 años. El sexo más frecuente de los pacientes con leucemia mieloide crónica con déficit de vitamina B12 fue el masculino con 51.6 por ciento. En lo referente a la ocupación de los pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12 el 60.7 por ciento fueron empleados. Según los hábitos tóxicos en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 45.4 por ciento fue el consumo de café. Según estado civil en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 42.4 por ciento fueron solteros. En lo relativo a las Cormobilidades existentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica por deficiencia de vitamina B12, el 63.7 por ciento correspondió a ningunos. Según la medicación inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 el 9.0 por ciento fue Glivec. En lo referente al tiempo de diagnosticado en los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 27.3 por ciento fueron 2 años. Según la recaída de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 60.7 por ciento fue No. Según la medicación posterior de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 33.3 por ciento fue Liteda. Según el régimen alimenticio en lo referente al consumo de carne de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 94.0 por ciento fue Si, además de acuerdo a las veces a la semana sobre este consumo alimenticio el 33.3 por ciento fue de 3 veces a la semana. En lo que concierne al nivel serico de vitamina B12 al momento del diagnóstico al inicial el tratamiento su nivel promedio fue de 255.43 pg/ml

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, déficit de vitamina B12

ABSTRACT

A descriptive, prospective study was carried out to determine the frequency of B12 deficiency in patients with chronic myeloid leukemia who attend the department of hepatology of the Hospital Bienvenido Gautier, Hospital, Salvador, April 2017, April 2018. It consisted of patients diagnosed with chronic myeloid leukemia. Vitamin B12 deficiency in the area of hepatology. It was constituted by the patients who presented chronic myeloid leukemia due to insufficiency of vitamin B12. According to the frequency of vitamin B12 deficiency in patients affected by chronic myeloid leukemia according to age, 36.3 percent were older than 45 years. The most frequent sex of patients with chronic myeloid leukemia with vitamin B12 deficiency was male with 51.6 percent. Regarding the occupation of patients with chronic myeloid leukemia with vitamin B12 deficiency, 60.7 percent were employed. According to the toxic habits in patients with chronic myeloid leukemia with vitamin B12 deficiency, 45.4 percent was the consumption of coffee. According to marital status in patients with chronic myeloid leukemia with vitamin B12 deficiency, 42.4 percent were single. Regarding the existing Comorbidities in patients with chronic myeloid leukemia due to vitamin B12 deficiency, 63.7 percent corresponded to none. According to the initial medication of patients with chronic myeloid leukemia due to vitamin B12 deficiency 9.0 percent was Glivec. Regarding the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia due to vitamin B12 deficiency, 27.3 percent were 2 years. According to the relapse of patients with chronic myeloid leukemia due to vitamin B12 deficiency, 60.7 percent was No. According to the subsequent medication of patients with chronic myeloid leukemia due to vitamin B12 deficiency, 33.3 percent was Liteda. According to the diet in relation to the consumption of meat of patients with chronic myeloid leukemia for vitamin B12 deficiency, 94.0 percent was Yes, in addition to the number of times per week on this.

Keywords: chronic myeloid leukemia, vitamin B12 deficiency

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente y desde hace muchos años se podría confirmar, que las enfermedades oncológicas constituyen uno de los grupos de enfermedades de mayor importancia en salud pública. En la población general las enfermedades oncológicas constituyen la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio aunque en los hombres, desde el año 2000, son la primera causa de muerte.¹

Es de reseñar, que las tendencias en incidencia y mortalidad de algunos tipos de cáncer han empezado a mostrar una estabilidad en algunos casos o una disminución en otros, probablemente justificado por un grado de efectividad en las mejoras terapéuticas y en las políticas de prevención, primarias y secundarias.¹

La vitamina B12 es esencial para el correcto funcionamiento del cuerpo humano, tanto en su desarrollo como en el sostenimiento de múltiples funciones biológicas en la edad adulta. No es producida endógenamente, por lo tanto debe ser absorbida en la dieta y se encuentra fundamentalmente en las proteínas animales. Su déficit produce complicaciones graves como anemia megaloblástica, deterioro neurológico y demencia. El organismo tiene efectivos sistemas de absorción y almacenamiento de dicha vitamina, y se requiere un periodo prolongado de escasez para generar las manifestaciones clínicas asociadas a su déficit.²

La vitamina B12 es una de las ocho vitaminas B que el cuerpo humano utiliza para diversos procesos físicos importantes. Es necesario para el correcto funcionamiento de su sistema neurológico, la síntesis de ADN y la formación de las células rojas de la sangre. La vitamina B12 se encuentra naturalmente en varios alimentos de origen animal, como carne, pescado, almejas, yogur, leche, huevos y aves de corral. Aunque las plantas normalmente no contienen vitamina B12, cereales para el desayuno fortificados y algunos productos de levadura nutricionales son una buena fuente para los vegetarianos.²

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo clonal que ha sido estudiado extensivamente como modelo de transformación neoplásica de células madre. Está asociada en más del 95 por ciento de los casos con el cromosoma Philadelphia (PH), resultante de la traslocación cromosómica t(9:22)

(q34;q11) que da lugar a la fusión de secuencias 5' del gen bcr, situado en el cromosoma 22, con secuencias 3' del proto-oncogén abl, que se localiza en el cromosoma 9.³

Esta proteína de fusión recibe el nombre de Bcr-Abl y codifica para una oncoproteína que tiene una actividad quinasa muy superior a la de la quinasa c-Abl. Dependiendo del punto de rotura en bcr se pueden generar proteínas de 190, 210 y más raramente 230 kDa,

La proteína de 210 kDa se halla en el 95 por ciento de los pacientes de LMC y hasta un 20 por ciento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la forma p190 se encuentra en aproximadamente 10 por ciento de los pacientes con LLA y en la mayoría de los pacientes pediátricos con LLA Ph+ .⁴

El Instituto Nacional del Cáncer estima que 44,386 personas en los Estados Unidos viven con leucemia mieloide crónica, y se prevén otros 89,502 casos nuevos en 2017. Según algunos artículos, se estima que cerca de 80,000 a 100,000 personas vivían con leucemia mieloide crónica en el 2015.³ Desde la introducción de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs, por sus siglas en inglés) en el 2001, la leucemia mieloide crónica ha pasado de ser una enfermedad potencialmente mortal a ser una afección crónica manejable en la mayoría de los pacientes.⁵

Las personas con leucemia mieloide crónica no solo viven más tiempo, sino que presentan menos efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Cuanto más sepa usted sobre la enfermedad, mejor podrá cuidarse y cuidar su mente, su cuerpo y su salud.⁶

Leucemia mielocítica Crónica o LMC, es un tipo de leucemia que causa la producción excesiva de células anormales llamados granulocitos. Esta condición puede aumentar en gran medida la cantidad de vitamina B12 en el sistema del paciente, explica MayoClinic.com. Los síntomas de la LMC incluyen fatiga excesiva, pérdida de peso involuntaria o inesperada, fiebre, sudores nocturnos, dolor o una sensación de llenura debajo de las costillas del lado izquierdo. Si no se trata la LMC puede progresar a insuficiencia de la médula ósea, sangrado e infección. Sin embargo, algunos casos de LMC pueden no mostrar ningún síntoma en

absoluto. Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en adultos de mediana edad y en los niños, con una tasa de supervivencia a cinco años del 90 por ciento.⁷

Los primeros tratamientos para la LMC, hace unos 50 años, consistían en terapias poco eficaces como la radioterapia, el busulfan o la hidroxiurea, los cuales tuvieron escaso éxito terapéutico. Sin embargo, a principios de los 90 el uso de la citorreducción en combinación con interferon- α (IFN- α) y Ara-C supuso un importante cambio en el pronóstico de estos pacientes.⁸

El objetivo final del tratamiento en la leucemia mieloide crónica es, obviamente, eliminar las células leucémicas que tiene la mutación BCR-ABL; aunque como objetivo más inmediato se pretende reducir el recuento elevado de leucocitos, controlando los síntomas de los pacientes.⁸

I.1. Antecedentes.

Marín, David., *et al*, (2012)⁹, realizaron un estudio sobre los niveles de transcripción bcr-abl1 en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (CML-CP) a los 3, 6 y 12 meses después de comenzar con imatinib para identificar hitos moleculares que predecirían la supervivencia general (SG) y otros resultados de manera más confiable que la citogenética de la médula seriada. Se analizaron 282 pacientes con LMC FC tratados con imatinib 400 mg QD en tratamiento de primera línea, observándose que aquellos con niveles de bcr-abl1 en el mes 3 de seguimiento > 9.84 por ciento (68 de los mismos) tenían significativa menor probabilidad de SG, SLE, menores tasas acumuladas de Recaída (RC) o de Remisión Completa (RMC). Los pacientes con niveles de transcripción de más del 9.84 por ciento (n = 68) a los 3 meses tuvieron probabilidades de OS a 8 años significativamente más bajas (56.9% v 93.3%, P <.001), supervivencia libre de progresión, incidencia acumulada de respuesta citogenética completa y la respuesta molecular completa que aquellos con niveles más altos de transcripción. De manera similar, los niveles de transcripción de más de 1.67 por ciento (n = 87) a los 6 meses y más de 0.53 por ciento (n = 93) a los 12 meses identificaron pacientes de alto riesgo. Sin embargo, los niveles de transcripción a los 3 meses fueron los más predictivos para los diversos resultados. Cuando

comparamos la SG para los grupos definidos molecularmente a los 6 y 12 meses con los hitos citogenéticos habituales, la categorización por números de transcripción fue el único predictor independiente de SG (riesgo relativo, 0,207; $P < 0,001$ y riesgo relativo, 0,158; $P < 0,001$, respectivamente). Se concluye, que los niveles de bcr- abl1 en el mes 3 de tratamiento constituirán la mejor manera de identificar a los pacientes que vayan a desarrollar una mala evolución, permitiendo sobre ellos una intervención temprana.

García-Gutiérrez V., *et al* (2017)¹⁰, realizaron un estudio sobre el papel del valor de BCR-ABL1 al mes 3 de tratamiento y su valor pronóstico en los pacientes del RELMC y del RALMC con el objetivo de determinar el valor predictivo molecular a los tres meses en diferentes variables de resultado utilizando el ensayo Xpert BCR-ABL1 Monitor™ (Xpert BCR-ABL1). Controlamos 125 pacientes con LMC consecutivos recién diagnosticados en la fase crónica (CML-CP) usando un método automático: Xpert BCR-ABL1. Solo el 5 por ciento de los pacientes no alcanzó una respuesta óptima a los 3 meses, y el límite de 10 por ciento BCR-ABL1 definido por los métodos RQ-PCR (IS) no pudo identificar diferencias significativas en las probabilidades de lograr una respuesta citogenética completa (CCyR) (50% frente a 87%, $p = 0,1$) o una respuesta molecular principal (MMR) (60% frente a 80%, $p = 0,29$) a los 12 meses. Por el contrario, un corte del 1,5 por ciento identificó con mayor precisión las diferencias en las probabilidades de lograr CCyR (98% frente a 54%, $p < 0,001$) y MMR (88% frente a 56 por ciento, $p < 0,001$) en 12 meses, así como las probabilidades de cambio de tratamiento ($p = 0,005$). Por lo tanto, cuando se utiliza el ensayo Xpert BCR-ABL1, un punto de corte del 1,5 por ciento a los 3 meses podría identificar con alta probabilidad a pacientes capaces de lograr una respuesta óptima a los 12 meses.

González, V., *et al*, (2013)¹¹, realizaron un estudio observacional retrospectivo de enero 2011 a junio 2012 con el objetivo de analizar la adherencia y la toxicidad del tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa (TKIs) en pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LMC en un hospital de segundo nivel en tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib. Se incluyeron resultados de un total de 25 pacientes. El 92,0 por ciento

experimentaron reacciones adversas a imatinib; 83,3 por ciento a dasatinib y 66,7 por ciento a nilotinib. La adherencia media fue de 71,3 por ciento. Se identificaron como posibles parámetros de falta de adherencia el sexo femenino (55,6% vs. 66,7%, $p = 0,586$), mayores de 50 años (55,6% vs. 83,3%, $p = 0,125$), más de cuatro años de duración de tratamiento (70,0% vs. 57,1%, $p = 0,521$) y la presencia de determinados efectos adversos (trastornos gastrointestinales y dolor musculoesquelético). Casi un tercio de los pacientes en tratamiento fueron considerados no adherentes, la relevancia clínica de estos resultados muestran la importancia de realizar futuros estudios con poblaciones mayores que confirmen las tendencias establecidas en este estudio.

Camargo, Mauricio y cols (2012)¹², con el objetivo evaluar la frecuencia de polimorfismos de importancia farmacogenética en el gen CYP3A4 en una población de pacientes con LMC tratados con imatinib y en una población control de 164 personas. Correlacionar el genotipo con la evolución de la expansión clonal Ph(+) y la duración del tratamiento. Los resultados de análisis citogenéticos revelaron una correlación directa entre el tiempo de tratamiento con imatinib y el porcentaje de reducción de blastos Philadelphia (+). Las genotipificaciones evidenciaron que la presencia del polimorfismo CYP3A4*1B no influye en la respuesta citogenética de los pacientes Ph+ tratados con imatinib, y que el polimorfismo fármaco relevante CYP3A4*2 está ausente en esta población colombiana de controles y pacientes. El farmacogenotipo CYP3A4*2 (exón 7) no afecta la respuesta citogenética positiva inducida por el imatinib en pacientes con LMC, en quienes la frecuencia de células Ph (+) por lo general se reduce en relación directa con la duración del tratamiento.

Un estudio realizado por Orozco, John, Valencia Juan Esteban, Aiello Eleonora, Caputo, Milva, en el año (2011)¹³, tuvo como objetivo. Dentro del tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) en Chile y en base a una evaluación económica realizada previamente, se compararon los costos y la relación de costo-efectividad del uso de la dosis de 100 mg/día y 140 mg/día de dasatinib, el uso de 800 mg/día de nilotinib y el uso de una dosis mayor de imatinib (800 mg/día), para cada fase de la enfermedad (crónica, acelerada y blástica), en pacientes que desarrollaron resistencia o intolerancia a la dosis habitual de imatinib. En los resultados en la fase

crónica de la enfermedad, dasatinib 100 mg/día produjo la mayor cantidad de QALYs con 6,65 y la menor relación de costo-efectividad. En la fase acelerada, dasatinib 140 mg/día también mostró la menor relación de costo-efectividad en comparación con imatinib y nilotinib. En la fase blástica, dasatinib mostró menor relación de costo-efectividad que imatinib. El dasatinib 100 mg/día mostró mejores relaciones de costo-efectividad que el nilotinib 800 mg/día y que el imatinib 800 mg/día para el tratamiento de pacientes con resistencia o intolerancia a la dosis habitual de 400 mg/día de imatinib en la fase crónica de la LMC. El dasatinib de 140 mg/día mostró tener una mejor relación de costo-efectividad que el imatinib de 800 mg/día y que el nilotinib de 800 mg/día en la fase acelerada, y que el imatinib de 800 mg/día en la fase blástica. Aunque hubo un aumento de los costos en general, especialmente debido al costo de dasatinib en 140 mg/dosis al día, este hecho se explica por el aumento en años de vida ganados y, en consecuencia, el mayor uso de medicamentos y de recursos médicos.

Santos, Juan Enrique., *et al*, (2016)¹⁴, realizaron un estudio observacional, longitudinal y retrolectivo con el objetivo evaluar la efectividad de dasatinib como tratamiento de segunda línea. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMC con falla a tratamiento y se evaluó la respuesta hematológica a los 3, 6 y 12 meses y la respuesta molecular a 12 meses de seguimiento. En los resultados de los 14 pacientes el 84.6 por ciento mostró respuesta leucocitaria, con una media de respuesta al 4.7 al mes de seguimiento, observándose además respuesta molecular en el 50 por ciento con una media de respuesta de 11.08 al mes. Se observó una supervivencia de 80 por ciento a 12 meses de seguimiento. El uso de dasatinib como tratamiento de segunda línea es efectivo al lograr una respuesta hematológica sostenida en un 84.6 por ciento y una respuesta molecular en un 50 por ciento; encontrando una respuesta hematológica aun sin llegar a una respuesta molecular total.

I.2. Justificación

Una vez iniciado el tratamiento con los inhibidores de la proteína Tirosina Kinasa se evidencia una disminución significativa de los niveles de vitamina B12, incluso por

debajo de los parámetros normales, lo que puede provocar el descenso de los hematíes. El resultado final de este descenso es lo que se conoce como anemia, por tanto, debemos tener en cuenta la investigación de la vitamina B12 en aquellos pacientes que han empezado el tratamiento para la LMC.

Es importante recordar que la deficiencia de vitamina B12 puede provocar síntomas adicionales a los producidos por una anemia atribuida a otra causa, dentro de los que se destacan las neuropatías y la pérdida de la memoria. Los síntomas de la anemia en sentido general pueden verse exacerbados en los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Por otra parte el tratamiento para la Leucemia Mieloide crónica se le debe dar seguimiento mediante la realización de hemograma control y de PCR para detectar transcrito de ARNm de BCR-ABL1 en la sangre para cuantificar la respuesta en el ámbito molecular. El porcentaje de disminución de la masa tumoral determina el abordaje de seguimiento adecuado.

Por último, dada la importancia de la respuesta hematológica de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la Tirosina Kinasa, en aquellos que no han logrado alzar la misma, con medicamentos de primera o segunda línea, es de suma importancia que antes pensar en una deficiencia de vitamina B12 antes del cambio del tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia es un cáncer que afecta médula ósea o las células blancas de la sangre, los defensores de su sistema inmunológico que ayudan a combatir la infección. Normalmente, las células blancas de la sangre se forman dentro de la médula ósea; Sin embargo, la leucemia produce el desarrollo anormal de estas células blancas de la sangre, que agobian a las células sanas y en gran medida impiden el funcionamiento normal de la sangre. Aunque hay varias subdivisiones de esta enfermedad, algunas formas de leucemia pueden afectar los niveles de su de vitamina B12, como en el caso de la LMC.

La incidencia de LMC se aumenta con lentitud con la edad, con un incremento más notable después de los 40 a 50 años; la incidencia anual es de 1.5 casos por 100 000 individuos. En Estados Unidos, esto se traduce en 4 500 a 5 000 nuevos casos por año. La incidencia de LMC no ha cambiado a lo largo de varias décadas. Por extrapolación, la incidencia anual mundial de LMC es de casi 100 000 casos.

Con una mediana de supervivencia a seis años antes del año 2000, la prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos era de 20 000 a 30 000 casos. Con el tratamiento con TKI, la mortalidad anual se disminuyó de 10 a 20% hasta casi 2%. Por tanto, es de esperarse que la prevalencia de LMC en Estados Unidos continúe incrementándose (casi 80 000 casos en el año 2013) y que alcance una meseta de casi 180 000 casos para el año 2030. La prevalencia mundial dependerá de la penetración del tratamiento con TKI y su efecto en la reducción de la mortalidad anual mundial. De manera ideal, con una penetración plena del tratamiento con TKI la prevalencia mundial alcanzará una meseta de 35 veces la incidencia o casi 3 millones de pacientes.

Dada la creciente importancia que reviste esta enfermedad en el mundo, así como también en nuestro país, y los avances alcanzados por el desarrollo del tratamiento con TKI, en el entendido de que nuestro país solo cuenta con un medicamento de primera línea y dos medicamentos de tercera línea, resulta importante realizar una evaluación exhaustiva del paciente antes de cambiar la terapéutica, dentro de la cual debemos incluir el análisis de los niveles de vitamina B12, ya que una disminución de la misma pudiera relacionarse con una falla en la respuesta hematológica.

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo General

1. Determinar la frecuencia de déficit de B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hepatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier octubre 2017 abril 2018.

III.2. Objetivos Específicos

1. Identificar la edad de los pacientes.
2. Identificar el sexo de los pacientes.
3. Determinar la ocupación de los pacientes.
4. Determinar hábitos tóxicos de los pacientes.
5. Identificar el estado civil de los pacientes.
6. Identificar comorbilidades de los pacientes.
7. Determinar tratamiento inicial de los pacientes.
8. Establecer el tiempo de diagnóstico de los pacientes.
9. Determinar fallo al tratamiento inicial de los pacientes.
10. Conocer medicación posterior de los pacientes.
11. Conocer régimen alimenticio
12. Conocer nivel sérico de vitamina B12 al momento del diagnóstico y luego de iniciar tratamiento

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Definición y contexto histórico.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica mieloproliferativa maligna clonal de las células troncales pluripotentes encuadrada según la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) (OMS: ICD-O 9875/3).¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

La Leucemia Mieloide Crónica tienen como característica fundamental (en más del 90 por ciento de los pacientes diagnosticados) la presencia en las células hematopoyéticas de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que conduce a la formación de un brazo largo claramente acortado de uno de los cromosomas del par 22, conocido como cromosoma Filadelfia (Ph). La repercusión molecular producto del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 es el oncogén *BCR-ABL*, cuya transformación leucémica resultante, conduce a una notable expansión de las poblaciones de progenitores eritroides, granulocíticos y megacariocíticos, con una disminución de la sensibilidad de los progenitores a la regulación del proceso de hematopoyesis.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ Su origen acontece en la célula germinal pluripotente hematopoyética muy indiferenciada, de forma común tanto a la serie mieloide (granulomonocítica, eritrocítica y plaquetaria) como a la linfoide. Por uso combinado de identificación morfológica e inmunológica de las células con las técnicas de hibridación *in situ*, se ha demostrado que son portadores del cromosoma Ph y/o del gen de fusión *BCR-ABL*, todos los estadios madurativos de la granulopoyesis, la eritropoyesis y la megacariopoyesis, así como en células plasmáticas, linfocitos B o incluso algunos linfocitos T CD3+.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

La evolución natural de la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es

típicamente escalonado: un periodo de cronicidad comúnmente conocido como fase crónica (FC), cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; una fase final o crisis blástica (CB), periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. Esta CB está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase de aceleración o acelerada (FA), con reflejo clínico de fase blástica pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea.¹⁸

IV.1.1. Historia

Desde el punto de vista histórico, en 1845, Bennet en Escocia y Virchow en Alemania, publicaron los casos de pacientes con esplenomegalia, intensa anemia y neutrofilia madura en la sangre tras los exámenes de la autopsia. Mientras Bennet achacó todo el cuadro clínico de forma inicial a un estado infeccioso con extrema piemia, Virchow dos años más tarde introdujo el término de leukämie (leucemia), argumentando en contra de la “sepsis” como explicación dada por el escocés Bennet.¹⁹

En 1878, Neumann señaló que la médula ósea era tanto el lugar de producción de las células sanguíneas fisiológicas como el lugar de origen de la leucemia, y acuñó el término de leucemia myelogene (mielógena).²⁰

Un hecho de vital importancia en el curso histórico de la LMC fue el descubrimiento por Nowell y Hungerford en 1960, en dos pacientes con la enfermedad, de la aparente pérdida del brazo largo del cromosoma número 21 o 22, anomalía genética precozmente confirmada, designando al citado cromosoma Filadelfia. Este hito constituyó un marcador para el estudio de la patogenia de la enfermedad y futuro de la patología molecular de la misma.²¹

Rowley, en 1973 y gracias a la disponibilidad de técnicas de bandeado para la estructuración de los cromosomas, descubrió que aparentemente la pérdida de material cromosómico se producía en el cromosoma 22, y que se trataba de una translocación recíproca entre éste y el cromosoma 9.²²

El siguiente paso en la historia fue el descubrimiento de que el oncogén ABL en el cromosoma 9 y el segmento BCR del cromosoma 22 (región de agrupación de puntos

de rotura), se fusionan como consecuencia de la translocación entre ambos genes, descubrimiento que ha aportado y constituido la base para el estudio molecular de la LMC Ph+.^{23-24.}

IV.1.2. Etiología.

Muy poco es conocido acerca de la etiología de la LMC, aunque se ha observado un aumento significativo de casos en comparación con grupos controles en estas situaciones: la exposición a altas dosis de radiación ionizante (que se postula como uno de los probables agentes causales), demostrado en tres poblaciones importantes: los habitantes japoneses expuestos a la radiación liberada por las explosiones de las bombas atómicas en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki (Ichimaru, 1978) de los cuales aproximadamente un 30 por ciento de los afectados tuvieron LMC con un periodo de latencia de 11 años (Maloney, 1987); pacientes británicos diagnosticados de espondilitis anquilosante y cuyo tratamiento fue irradiación espinal (Court Brown, Doll, 1960) con un periodo de latencia de 4 años y aproximadamente un 20 por ciento de casos de LMC y en las mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma cervical de útero, con un periodo de latencia de 9 años y una tasa aproximada de LMC en el 30 por ciento de las mujeres irradiadas (Boice, Day, Anderson et al, 1987).

En contra de esta postura, algún estudio ha demostrado que la incidencia de cánceres secundarios tras exposición a radiación para el tratamiento de Enfermedad de Hodgkin, en el caso de la LMC fue nula al igual que nula fue la incidencia de LMC en niños expuestos a radiación ionizante respecto a los casos de leucemia aguda mieloide y linfoide.^{24-25.}

Otros agentes relacionados sin que se hayan llegado a identificar como agentes causales serían leucemógenos químicos como el benceno y algunos tipos de agentes alquilantes (sí relacionados en la leucemia mieloblástica aguda). Los inhibidores de la topoisomerasa II del ADN, por su propensión a inducir procesos leucémicos para la translocación (9;22), podrían constituir una excepción (Pederson-Bjergaard, Bondum-Nielsen, Karle, Johansson, 1987). No ha podido demostrarse la implicación de virus en la etiología de la enfermedad.²⁶

Muy recientemente ha sido publicado un exhaustivo metanálisis sobre la relación causal entre la LMC y el hábito tabáquico. El resultado final fue que no hubo una asociación causal significativa entre los fumadores y los pacientes con LMC en comparación con los no fumadores, o entre los subgrupos estratificados por el historial del tabaquismo, género, región geográfica, diseño del estudio y fuente de los pacientes. Sin embargo, dentro de los pacientes fumadores, sí que hubo una asociación más fuerte en los pacientes afectados de LMC con mayor hábito tabáquico. La conclusión de los autores es que este metanálisis sugiere que el hábito de fumar puede aumentar significativamente el riesgo de LMC de una manera dosis-dependiente. Sin embargo, se requieren estudios de cohortes prospectivos adicionales bien diseñados para verificar estos hallazgos e identificar otros factores de riesgo asociados con la LMC.²⁷

IV.1.3. Fisiopatología

La primera enfermedad oncológica en la que se descubrió su alteración genética patognomónica responsable fue la LMC. El cromosoma Ph, está presente en más del 95% de los pacientes afectados de LMC, y es producto de la traslocación recíproca $t(9;22)(q34;q11)$. Aproximadamente en un 5 por ciento de los pacientes, este nuevo cromosoma Ph queda “encriptado” en el cromosoma 22 aparente normal, o menos frecuentemente también en el cromosoma 9.²⁸

Aunque no es habitual que un solo y único oncogén sea capaz de dar lugar a un proceso neoplásico, el gen de fusión BCR-ABL1 producido por el cromosoma Ph, es el responsable último de la fisiopatogenia de la LMC. Es de reseñar, que BCR-ABL1 puede aparecer en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) tanto adultos como infantiles así como en sujetos propiamente sanos.

Generalmente, el punto de rotura más frecuente del gen ABL1 se sitúa en la parte superior del exón 2 (ABL1 a2) y muy raramente en la parte inferior de este exón 2 (ABL a3). En cuanto al gen BCR, Los puntos de rotura son más diversos, ya que pueden producirse en los exones 13 (también conocido como b2) o 14 (también conocido como b3) (e13, e14), dando lugar a los genes de fusión e13a2 (b2a2) o e14a2 (b3a2).

Estos genes de fusión que aparecerán en aproximadamente el 95 por ciento de las LMC, produciendo una oncoproteína p210, son conocidos como “subtipos de fusión BCR-ABL1 mayor”.²⁹

En aproximadamente el 75 por ciento de las LLA Ph positivas y en < 1% de las LMC el punto de rotura de BCR se sitúa en el exón 1, resultando un gen de fusión e1a2 que producirá una oncoproteína p190 conocida como “subtipo de fusión menor”. El resto del 2-3 por ciento de las LMC vendrán caracterizadas por una variedad de BCR- ABL1 consecuencia de roturas en los exones 6, 8 o 19 (e6a2, e8a2), o tal y como se mencionó antes, en el exón 3 de ABL1 (e13a3 o e14a3).¹⁷

La consecuencia clínica de la aparición del oncogén BCR ABL1 es la incontrolada producción de una proteína tirosina quinasa activa desde el punto de vista funcional. Las proteínas tirosina quinasa BCR-ABL estimulan diversas señales de transducción intracelulares, activando señales pro-proliferativas, antiapoptóticas, antiadherentes y de inestabilización genómica. BCR ABL1 interacciona con diversas proteínas que transducen señales oncogénicas responsables de la activación o represión de la transcripción de genes, procesamiento mitocondrial de respuestas apoptóticas, organización del citoesqueleto y de la degradación de proteínas inhibitorias.

Las principales vías implicadas son RAS, MAP, transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y MYC

La mayor parte de las interacciones están mediadas a través de la fosforilación de la tirosina y requieren la unión de BCR-ABL al adaptador de proteínas, como la proteína de unión al receptor del factor de crecimiento 2, DOK, CRK, proteínas CRK-como (GRB-2)(CRKL), SRC entre otras.³⁰

IV.1.4. Características clínicas

Clásicamente, la forma de presentación de la LMC se describe en tres fases, basándose en la conjunción de hallazgos analíticos y sintomatología clínica: FC, FA y CB. Sin instauración de tratamiento, los pacientes diagnosticados de LMC en FC evolucionan de forma natural a FA y por último a una fatídica fase de CB que conduce a la rápida muerte del enfermo.³¹

La introducción de las modernas terapias de tratamiento con ITKs ha alterado la clásica distinción entre estas tres fases evolutivas, habiendo aumentado notablemente las tasas de supervivencia libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad.³²

Síntomas clásicos de la LMC		Origen
Constitucionales (20%)	Febrícula	Hipermetabolismo secundario al proceso mieloproliferativo.
	Sudoración	
	Pérdida de peso	
	Anorexia	
Molestias abdominales (20%)	Dolor en hipocondrio izquierdo	Esplenomegalia infiltrativa.
	Repleción postprandial	
Síndrome anémico (10%)	Astenia	Disminución de hematíes por la hiperplasia granulocítica.
	Disnea de esfuerzo	
	Edemas	
Otros (<5%)	Dolores óseos	Infiltración medular, hiperuricemia, disfunción plaquetaria, hiperleucocitosis.
	Artritis gotosa	
	Hemorragias	
	Priapismo	

Aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes con LMC se diagnostican en un hallazgo analítico casual, de modo que son prácticamente asintomáticos al diagnóstico. Así mismo, cerca de un 95 por ciento de los pacientes diagnosticados de LMC se hacen en FC de la enfermedad, y los síntomas descritos lo son comúnmente como inespecíficos, vagos y de inicio gradual de semanas a meses.³³

Los síntomas más frecuentes de la FC serían el excesivo cansancio y astenia, pérdida de la sensación de bienestar general, disminución de tolerancia al ejercicio, pérdida de peso, hipersensibilidad y dolor esternal, excesiva sudoración y molestias abdominales y saciedad precoz, en relación con el aumento de tamaño esplénico, esplenomegalia presente en el 90% de los pacientes cuya frecuencia de aparición está disminuyendo con la búsqueda de asistencia médica cada vez más precoz.³⁴

IV.1.5. Síntomas clínicos clásicos de la FC de la LMC

La mayoría de los casos de LMC sin tratamiento evolucionan de forma natural a fases avanzadas de la enfermedad, fases más agresivas, sintomáticas y de mayor resistencia al tratamiento (referencia). Al periodo de transición del tumor maligno controlable terapéuticamente a uno incontrolable se le denomina FA.³⁵

Los síntomas clínicos que describen la transformación de la FC a la FA serían fiebre mantenida de origen desconocido, dolores óseos, debilidad y sudoración nocturna, signos típicos de la FC pero más acusados, y que suelen producirse semanas antes del hallazgo de laboratorio. En este sentido, la basofilia suele ser más patente (por lo general >10%), con trombopenia inferior a 100.000 plaquetas/mm³, blastosis en sangre periférica (SP) (>5%) o en médula ósea (MO) (>10%) y leucocitosis refractaria al tratamiento. Aunque no existen actualmente criterios unánimes consensuados para el diagnóstico de la FA, la presencia de dos o más de los siguientes criterios mayores o de un criterio mayor y dos menores, permitirían su diagnóstico.³⁵

Criterios mayores de la FA	Criterios menores de la FA
Progresiva esplenomegalia (>10cm)	Fiebre y/o sudoración mantenida e Inexplicada
Blastos en SP o MO (10-19%)	Dolores óseos persistentes
Basofilia (≥20%)	Pérdida de peso
Trombopenia no atribuible al Tratamiento	Trombocitosis intensa refractaria al Tratamiento
Leucocitosis refractaria al tratamiento	Anemia no atribuible al tratamiento
Anomalías citogenéticas adicionales	Fibrosis medular intense

La CB por LMC es una de las hemopatías más agresivas y de peor pronóstico conocidas, con una mediana de supervivencia de 10-12 meses en las CB de fenotipo mieloide, y de 4-5 meses en las de fenotipo linfoide. Clínicamente se produce un rápido deterioro del estado general del paciente por la rápida invasión de la SP, MO y ocasionalmente de otros órganos por las células blásticas. Intensa astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración profusa, intensos dolores óseos, molestias

abdominales, infartos esplénicos por el rápido y crecimiento masivo del bazo, marcada hepatomegalia, síndrome anémico, infecciones fundamentalmente respiratorias, hemorragias o síntomas propios de la leucostasia en sistema nervioso central, pulmones o miocardio en los casos de CB que cursen con hiperleucocitosis.³⁶

Los blastos suelen ser de origen mielóide y un 25% de los casos expresan fenotipo linfóide, generalmente de estirpe B. en el 55-80% de los casos se describen anomalías citogenéticas adicionales, generalmente trisomía del cromosoma 8 y la aparición de un segundo cromosoma Ph o un isocromosoma 17 (i17q) seguidas de las trisomías 19 y 21.³⁶

Para el diagnóstico de CB se exige la presencia de uno de estos tres criterios como mínimo⁶:

1. Blastos en SP o MO ≥ 20 por ciento.
2. Blastos + promielocitos ≥ 30 por ciento en SP o ≥ 50 por ciento en MO.
3. Infiltración blástica de ganglios, sistema nervioso central, periostio, piel, pleura u otros órganos.³⁶

IV.1.6. Características de laboratorio de las distintas fases de la LMC.

Fase Crónica:

1. 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 de los leucocitos (FAL) ausente o disminuida, aumento del ácido úrico y de LDH.
2. Medula ósea: hipercelular, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos ($< 10\%$ de la celularidad total). Aumento reducido de fibras de reticulina en MO.
3. 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.
4. Fase Acelerada:
5. Sangre periférica: Anemia, trombocitopenia (20% Blastos 10% a 19%).

6. Mèdula Osea: Hiper celular. Blastos 10% a 19% Crisis Blástica

En cuanto al diagnóstico diferencial de la LMC: existen un grupo de enfermedades con ciertos signos clínicos que asemejan a una LMC, aunque difieren claramente desde el punto de vista molecular y genético. En este grupo se podrían encuadrar:

1. Reacciones leucemoides: generalmente secundarias a procesos infecciosos o neoplásicos, las reacciones leucemoides suelen cursar con una leucocitosis neutrofílica con nula o escasa mielema, sin basofilia, sin esplenomegalia y los niveles de FAG suele estar aumentados. El cariotipo de MO no presenta la t(9;22) (Ph-) y BCR-ABL es negativo.³⁶
2. Leucemia neutrofílica crónica: entidad reconocida en la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas, se trata de un síndrome mieloproliferativo crónico definido por la existencia de una leucocitosis neutrofílica mantenida, generalmente por encima de los 25.000 leucocitos/mm³, sin mielema, basofilia, eosinofilia o monocitosis. Sin una causa justificable, y sin los hallazgos citogenéticos y moleculares propios de la LMC (Es un criterio diagnóstico obligatorio la ausencia de cromosoma Ph y/o BCR-ABL). Los niveles de FAG están elevados.³⁷
3. Síndrome hipereosinofílico crónico: caracterizado por una eosinofilia mayor a 1500 eosinófilos/mm³ al menos durante 6 meses y sin que se le asocie una causa desencadenante conocida, este síndrome se acompaña de manifestaciones clínicas debidas en su mayoría a la lesión tisular provocada por la infiltración eosinofílica. Moderada leucocitosis generalmente inferior a 25.000 leucocitos/mm³ con neutrofilia. Frecuente basofilia y mielema ocasional, anemia y trombopenia, el estudio es negativo para cromosoma Ph y BCR-ABL.³⁸
4. Formas hiperproliferativas de la mielofibrosis primaria: la mielofibrosis primaria (MFP) es un síndrome mieloproliferativo clonal definido por una fibrosis intensa de MO, hematopoyesis extramedular y una leucoeritroblastosis en SP. Para el diagnóstico, la positividad para la mutación JAK2 y el aumento de las células

CD34+ en SP apoyan y refuerzan el mismo, acompañado de negatividad para cromosoma Ph y BCR-ABL.³⁹

5. Formas proliferativas de la leucemia mielomonocítica crónica: incluida en el subgrupo de enfermedades mixtas síndrome mielodisplásico (SMD)/síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) según número de leucocitos inferior o superior a 12.000 leucocitos/mm³. Se caracteriza por una monocitosis mantenida en SP superior a 1.000 monocitos/mm³, ausencia de cromosoma Ph o reordenamiento BCR-ABL, porcentaje de mieloblastos o monoblastos inferior a 20 y displasia al menos de una línea.⁴⁰
6. Policitemia vera (PV): SMPC Ph negativo resultado de una proliferación anómala de la célula madre pluripotente cursando con una hematopoyesis clonal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, pero predominando de forma patente la hiperplasia eritroide. Su diagnóstico según criterios de la OMS obliga a la coexistencia de dos criterios mayores y uno menor o el primero de los criterios mayores y dos criterios menores. Los criterios mayores serían: Hb mayor de 18.5 gr/dl en el hombre o 16.5 gr/dl en la mujer u otra evidencia de masa eritrocitaria aumentada y presencia de mutación JAK2 V617F. Los criterios menores serían: biopsia de MO hipercelular con hiperplasia de las tres series, eritropoyetina sérica inferior al rango de normalidad y crecimiento endógeno de colonias eritroides en el cultivo de progenitores de SP.⁴¹
7. Trombocitosis esencial (TE): es el SMPC más frecuente en nuestro medio, caracterizado por una trombocitosis persistente con hiperplasia megacariocítica en MO, leucocitos normales o moderada leucocitosis (normalmente inferior a 20.000 leucocitos/mm³). Su diagnóstico según criterios de la OMS de 2007 requiere obligatoriamente una trombocitosis persistente superior a 450.000 plaquetas/mm³, biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros de aumentado tamaño sin desviación izquierda de la granulopoyesis o eritropoyesis, demostración de JAK2 V617F o mutación Calreticulina, y además, no evidencia según los criterios de la OMS de PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia de origen mieloide.⁴¹

IV.1.7. Epidemiología.

Según palabras del Prof. Hasford, de la Universidad de Munich, “a día de hoy existe un gran desconocimiento sobre la variabilidad regional, social y acerca de la etapa de la LMC al diagnóstico en la población”. El conocimiento de las características clínicas y moleculares de las NMPC y en particular de la LMC es cada vez mayor, pero su epidemiología no ha sido estudiada con detalle.¹⁹

Con escasa incidencia en las primeras décadas de la vida, la LMC es muy rara en la infancia y tan solo un 5% de los casos son descritos en mayores de 70 años.⁴²

Los diagnósticos ocurren más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1.3-1.8 casos por 100.000 varones, frente 1 caso por 100.000 mujeres.⁶

De forma general, se establece una incidencia de LMC de 1.5 casos por 100.000 habitantes/año (0,6-2 casos por 100.000 habitantes/año), tasa de incidencia con cierta variabilidad según los datos reportados por diferentes registros sanitarios como se muestra en la figura siguiente:

La variabilidad en cuanto a los datos de incidencia de LMC reportados podría indicar cierto grado de disparidad étnica o geográfica, salvaguardando los meros artefactos técnicos. Algunos registros oficiales tratan de mejorar la calidad de sus datos mediante la estandarización de acuerdo con la estructura demográfica por edades de la población estándar mundial (WSP). La WSP sopesa evidencias de factores específicos de incidencia por edad con proporciones más altas en edades más tempranas que las encontradas en la población estándar europea.⁴²

Recientemente han sido publicados los datos de incidencia anual en Estados Unidos por el grupo del MDACC, siendo aproximadamente de 1 a 1.3 casos por 100.000 habitantes y año, que en número absolutos correspondería de 4800 a 5200 casos nuevos al año.⁴³

El proyecto RARECARE, encargado de la vigilancia y control de los cánceres raros en Europa, describe la epidemiología de las neoplasias mieloides atendiendo a la caracterización morfológica de dichos tumores. En 2012 publicaron los datos actualizados por RARECARE en los pacientes de cáncer diagnosticados desde 1995 a 2002, archivados en 64 registros europeos del cáncer, estimando en el caso de la LMC una tasa de incidencia global anual de 1.2 casos por 100.000 habitantes.⁴⁴

En España, hasta 2015, sólo había sido publicado oficialmente la incidencia de la LMC en un área local, dato reportado por el Registro de Enfermedades Hematológicas en Castilla y León (REHCL), que con un periodo de observación desde 2004 a 2007, estimó la incidencia de LMC en 0.82 casos por 100.000 habitantes/año (0,97 varones/100.000 habitantes/año y 0,70 mujeres/100.000 habitantes/año), datos ajustados a la población estándar europea.⁴⁵

En el reciente estudio publicado en 2015 sobre la incidencia y las características clínicas de 2904 pacientes de nuevo diagnóstico en 20 países europeos llevado a cabo por el grupo European LeukemiaNet y su proyecto EUTOS, se estimó la tasa de incidencia en 1.02 casos por 100.000 habitantes/año con un ligero predominio masculino (1.06 frente 0.9), participando en este estudio tres comunidades autónomas españolas: Madrid, Castilla La Mancha y Aragón, concluyendo que la incidencia reportada era idéntica a la media europea.⁴⁶

En términos de prevalencia, como el tiempo de supervivencia es cada vez mayor gracias al tratamiento específico de la LMC con los inhibidores de tirosin cinasa (ITK), la prevalencia de la enfermedad está aumentando³³. Este hecho hace que se estime un incremento de la prevalencia de pacientes con LMC en los países desarrollados en torno a un 10 por ciento por año.⁴⁷

En el caso de la LMC, los registros de cáncer europeos como el Registro de Cáncer de Suecia, el Registro de Cáncer de Saarland en Alemania o el SEER del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos no tenían hasta 2009 disponibles datos sobre la prevalencia estimada de casos de LMC, ya que en este aspecto, estos casos quedaban englobados en la categoría común de pacientes con leucemia.⁴⁷

Al menos un ápice de información acerca del aumento de prevalencia se ve reflejado en los datos publicados por Corn S. et al en 2008, que reportaba una prevalencia en Francia de casos de LMC por 100.000 habitantes de 5.8 en 1998, 6.8 en 2002, 9.3 en 2003 y 10.4 en 2007³⁵. Parece claro que el motivo principal del aumento de prevalencia de los casos de LMC es la introducción de los fármacos ITKs en el tratamiento de esta hemopatía, y su positiva influencia en el aumento de la esperanza, calidad de vida y supervivencia de los pacientes con LMC.⁴⁸

Para el Dr. Huang del MDACC, la prevalencia estimada de pacientes con LMC en

Estados Unidos es aproximadamente de 70.000 casos en 2012, cifra que ascenderá a 112.000 en 2020, 144.000 en 2030, 167.000 en 2040 y 181.000 casos en 2050, fecha donde predice que se alcanzará el *plateau* de prevalencia. Para calcular este incremento de prevalencia de casos de LMC en Estados Unidos se consideraron varios factores como la tasa de mortalidad anual en los pacientes tratados con Imatinib, la tasa de incidencia de LMC, el crecimiento previsto de población y el progresivo envejecimiento de la misma en el país norteamericano.⁴⁹

Según estudios del Prof. Hasford, que aproxima una prevalencia en Europa en 2009 de 50.000 pacientes con LMC, si se asume que la población en el continente europeo en 2050 sería de 500.000.000 de habitantes, con una tasa de mortalidad del 2 por ciento y una tasa de incidencia constante, estima una prevalencia en el año 2050 por encima de 150.000 pacientes (si la tasa de incidencia fuese de 1 caso/100.000 habitantes/año); rondando los 250.000 pacientes (si la tasa de incidencia fuese de casos/100.000 habitantes/año), rebasando los 300.000 pacientes si se establece una tasa de incidencia de 2 casos/100.000 habitantes/año.⁴²

En los pacientes afectos de LMC, se establece una mediana de edad aproximada de 50 años en el momento del diagnóstico según series recientes en los diversos ensayos clínicos. Sin embargo, los datos de los diferentes registros de LMC sugieren que la mediana de edad de los pacientes incluidos en los mismos es de 10 a 15 años mayor que la reportada por los ensayos clínicos (Rousselot, 2012), estudios que subestiman la verdadera edad mediana del diagnóstico y en donde los pacientes ancianos están infrarrepresentados lo que condiciona a su vez el acceso de los pacientes de mayor edad a las terapias en investigación. En la India, la mediana de edad reportada está entre los 38 y 40 años, una década más temprana que la mediana de incidencia en los países occidentales como algo reflejo posible de los países con una proporción de población joven mayor.⁵⁰

IV.1.8. Diagnóstico de la LMC Ph+.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de LMC está basado en los recuentos sanguíneos, que ponen de manifiesto la hiperleucocitosis y frecuente trombocitosis con presencia de granulocitos inmaduros, mielocitos, metamielocitos, blastos y

peculiar basofilia. En raras ocasiones la fórmula leucocitaria es tan normal que no permita sospechar una LMC. La esplenomegalia está presente en más del 50 por ciento de los pacientes, aunque en este sentido el resto de pacientes son asintomáticos.⁵¹

La prueba diagnóstica patognomónica de la enfermedad sería la demostración del cromosoma Ph (22q-) resultado de la t(9;22) junto o no a la presencia del reordenamiento BCR-ABL en SP o MO. En menos del 5% de los casos, la presencia del cromosoma Ph no puede ser detectada y la confirmación del diagnóstico se basa en métodos de genética molecular como las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR).⁵¹

Las pruebas a realizar ante una sospecha de paciente con LMC serían:

Estudio inicial en el paciente con LMC		
Historia clínica y exploración física	Prestar especial atención a posibles visceromegalías, y anotar constantes vitales básicas del paciente	Imprescindible
Hematimetría y recuento leucocitario diferencial	Imprescindible cuantificar el % de blastos, basófilos y eosinófilos en SP, para los estudios pronósticos	Imprescindible
Bioquímica general	Incluidos Calcio y Fósforo, LDH	Imprescindible
Fosfatasa alcalina granulocítica	Diagnóstico diferencial con otros SMPC y reacciones leucemoides	Imprescindible
Aspirado de médula ósea	Muy importante cuantificar el % de blastos en MO.	Imprescindible
Biopsia de médula ósea	Valorar el grado de fibrosis e infiltración leucémica	No imprescindible Si recomendable
Análisis citogenético convencional	Valorar la presencia del cr Ph y la posible existencia de alteraciones citogenéticas adicionales	Imprescindible

Hibridación in situ fluorescente	Útil en los casos de no tener cariotipo del diagnóstico, presencia de translocaciones crípticas o casos de delección del cr 9	No imprescindible Si recomendado en los casos citados
Estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real PQ-PCR	Estudio cuantitativo del transcrito BCR-ABL, que permite comparar el nº de copias en cada momento	Imprescindible

Hematimetría y examen morfológico de SP:

Leucocitosis que con frecuencia supera valores de leucocitos por encima de los 50.000/mm³. El porcentaje de blastos en SP y MO en la fase crónica es inferior al 10 por ciento, y por lo general, menor al 2 por ciento. Es característica la presencia de la granulopoyesis neutrófila en todos los estadios semimaduros y maduros, especialmente los mielocitos y polinucleares, así como la ausencia de *hiatus* leucémico, de monocitosis relativa valorable y la ausencia o mínima presencia de signos disgranulopoyéticos. Puede observarse desgranulación de los neutrófilos o hiposegmentación nuclear (seudo Pelger-Hüet). También sería de destacar la presencia de basofilia en SP o MO (<20%), moderada eosinofilia, con un recuento de plaquetas normal o aumentado (ocasional trombocitosis al diagnóstico) con anemia ausente o moderada. En cuanto a las técnicas de citoquímica, el hallazgo de máximo valor lo da el descenso o ausencia de FAG, registrado en más del 90% de los casos.⁵²

Bioquímica.

En la LMC no tratada se produce hiperuricemia e hiperuricosuria, niveles aumentados de transcobalamina, y resultantemente de vitamina B12 y niveles de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) elevados, parámetros todos que reflejan el aumento del recambio granulocitario. El colesterol sérico suele estar disminuido y suele normalizar con el control de la enfermedad. Hipercalcemia e hipopotasemia son complicaciones ocasionales de la FC, muy raras hasta que la enfermedad se transforma a leucemia aguda.⁵³

Examen morfológico de médula ósea

En MO, la relación mieloeritroide suele ser de 10:1 o más alta y junto al aumento absoluto de la serie granulopoyética en todos sus estadios madurativos, especialmente en el mielocítico-metamielocítico, observándose una notable eosinofilia y basofilia, con porcentaje de blastos inferior al 5%. La mayoría de los megacariocitos son de pequeño tamaño y aspecto hipoploide.

La biopsia ósea es hiper celular a expensas de la granulopoyesis, con intensa disminución o incluso desaparición de la grasa fundamentalmente paratrabecular desde estadios muy precoces, hecho que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial con las reacciones leucemoides. Al igual que en SP, la FAG está muy descendida o incluso ausente.⁵²

Estudios citogenéticos.

La MO y células sanguíneas nucleadas de en torno el 95 por ciento de los pacientes que reúnen claros criterios clínicos y de laboratorio sugerentes de LMC, contienen el cromosoma Ph, fruto de la t(9;22)(q34;q11). En todas las estirpes celulares sanguíneas como los eritroblastos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y los progenitores de los linfocitos T y B, puede observarse el cromosoma Ph sin embargo no suele estar presente en la mayoría de los linfocitos T y B.

El cromosoma Ph se origina por una delección del cromosoma 22, por translocación de un trozo de su brazo largo, sobre el brazo largo del cromosoma 9. Ocasionalmente puede haber translocaciones atípicas o variantes a nivel de otros cromosomas, no necesariamente a nivel del cromosoma 9, lo que ocurre en aproximadamente el 5 por ciento de los casos. En ciertos pacientes, el cromosoma Ph pasa inadvertido consecuencia de una translocación críptica, para cuya detección se requerirán técnicas de hibridación *in situ*. diagnóstico confirmatorio de la LMC, ya que es la única prueba capaz de detectar el cromosoma Ph. El análisis cromosómico con bandeado GTG se realiza siguiendo los protocolos establecidos en muestras de médula ósea tras cultivo de 24 o 48 horas, o de ambos y posteriormente se bandean con tripsina analizando al menos 20 metafases, y clasificándolas siguiendo la International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Entre un 50 y 80 por

ciento de los pacientes podrán adquirir anomalías cromosómicas adicionales con el avance de la enfermedad.

El término de evolución clonal (EC) se acepta actualmente para definir la emergencia de anomalías citogenéticas diferentes a la del cromosoma Ph, en pacientes con LMC. Las anomalías complejas del cromosoma Ph o del cromosoma Y no se consideran signos de EC. La EC se describe en el 5-10% de los pacientes con LMC FC y se asocia con peor pronóstico. El desarrollo de cariotipos complejos incluye la aparición en el estudio cariotipo de trisomía 8, trisomía 19, isocromosoma 17q con pérdida o alteración del antígeno p53 y copias adicionales del cromosoma Ph. Su aparición indica la progresión inminente a fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo puede que entre el 50 y 70 % de los pacientes que evolucionan a FA o CB no tengan signos citogenéticos de EC, desempeñando en su patogenia un papel importante la inestabilidad cromosómica del clon maligno.⁵⁴⁻⁵⁵

Técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH).

Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes con LMC presentan translocaciones variantes o atípicas con deleciones del der9 y/o der22 que pueden pasar desapercibidas con las técnicas de citogenética convencional o la PCR. Además, hay casos en los que los reordenamientos citogenéticamente visibles pueden no detectarse debido a una mala morfología, falta de células neoplásicas en división o selección de células no patológicas en el cultivo.

Su ventaja sobre la citogenética convencional radica fundamentalmente en que se puede realizar tanto en núcleos en interfase como en metafase y que al permitir el análisis de un mayor número de células su sensibilidad es mayor. De aquí, el fundamento para el uso de la técnica FISH como prueba en el diagnóstico de la LMC.

En las últimas recomendaciones del grupo European LeukemiaNet (ELN) se considera un método aceptable para el diagnóstico confirmatorio inicial pero no para la monitorización. En las guías NCCN de 2013 se considera un método aceptable para confirmar el diagnóstico si no es posible obtener producto de médula para cariotipo, pero no para la monitorización. En las guías ESMO también publicadas

recientemente, hacen la misma salvedad, recomendando su uso en la monitorización en sangre periférica sólo si no se tiene producto de médula ósea y no se tiene acceso a realizar pruebas de biología molecular, remarcando el hecho de que no se podrá catalogar el tipo de respuesta citogenética, y solo si es completa o no (cuando se encuentre <1 por ciento de núcleos con la translocación de los 200 núcleos analizados en interfase).⁵⁴⁻⁵⁶

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RQ-PCR).⁵⁴⁻⁵⁵

Con la RQ-PCR para detectar *BCR-ABL1*, es posible monitorizar la cantidad de enfermedad residual o respuesta molecular que el paciente va alcanzando durante su curso de tratamiento. Y el uso de esta técnica para la correcta cuantificación de la respuesta molecular es fundamental por sus implicaciones pronósticas en la evolución de los pacientes y en nuestra toma de decisiones terapéuticas.

Cuando hay una sospecha de LMC, y se solicita una RQ-PCR, el laboratorio debería analizar los reordenamientos más frecuentes o típicos, e14a2 (b3a2) y e13a2 (b2a2) por estar presentes en el 95 por ciento de los pacientes afectados de LMC típica, y al menos incluir los transcritos que implican al exón a3 de *ABL1* (e14a3 y e13a3).^{54,55}

En los casos en que el estudio citogenético o FISH sea positivo para LMC y el estudio de reordenamientos típicos mediante RQ-PCR sea negativo, se debe realizar un estudio más profundo centrado en los transcritos atípicos *BCR-ABL1* (e19a2/a3) o los reordenamientos del exón 6-8 de *BCR*).

Para evitar la disparidad de resultados, es necesario que cada uno de los laboratorios realice la técnica según los estándares internacionales y disponga de su propio factor de conversión (FC) o realice la RQ-PCR mediante un kit o método comercial que lo incorpore. Al aplicar el FC, los resultados de los distintos laboratorios serán comparables y estarán expresados en escala internacional (IS).

La fórmula final para la determinar la razón o ratio *BCR-ABL1*^{IS} sería:

Una vez llegado al diagnóstico de certeza de LMC Ph+ FC, es obligatorio estratificar al paciente desde el punto de vista pronóstico, si bien hasta nuestros días, no se han encontrado factores de riesgo de peso en el momento del diagnóstico que

definan la mejor de las estrategias terapéuticas de inicio.⁵⁴⁻⁵⁵

IV.1.9. Tratamiento.

Tradicionalmente el tratamiento de la LMC Ph+ FC se basó en el uso de busulfán, en desuso hoy por hoy y posteriormente en la utilización de hidroxiaurea, que en la actualidad se sigue utilizando como método de pretratamiento durante un corto periodo de tiempo en los casos de marcada hiperleucocitosis y trombocitosis. Interferón alfa (IFN- α) se convirtió en la década de los 90 y por más de una década en el tratamiento estándar hasta la introducción de los fármacos ITKs.⁵⁷

IV.1.9.1. Tratamiento anterior a los fármacos ITKs

Busulfan. Aunque en la práctica clínica diaria prácticamente ha dejado de utilizarse, este fármaco alquilante de efecto radiomimético fue durante muchos años la base del tratamiento de la LMC. Busulfán provoca disminución del recuento leucocitario, disminución de la esplenomegalia, y restauración del bien estar general en el 95 por ciento de los pacientes, que a su vez deben monitorizarse con hemogramas periódicos para evaluar la respuesta del paciente al fármaco ya que el control de la enfermedad con busulfán no suele producir la desaparición del cromosoma Ph. Se puede decir por tanto que el objetivo con este fármaco ha sido controlar la FC de la LMC, intentando eliminar o reducir al mínimo su morbilidad.⁵⁸

Hidroxiaurea. Este quimioterápico de administración por vía oral es un inhibidor de la enzima ribonucleótido-reductasa cuyo mecanismo de acción es bloquear la síntesis de ADN, provocando la detención de las células en la fase S del ciclo celular. Puede iniciarse a dosis de 1 a 6 gramos al día, debiendo reducir la dosis a 1 o 2 gramos cuando el recuento total de leucocitos alcanza los 20.000/mm³, debiendo administrarse de forma continua porque su rápido efecto de acción es a su vez rápidamente reversible. Hidroxiaurea puede ser de utilidad en pacientes de edades muy avanzadas con grandes comorbilidades u otros condicionantes que limiten su tolerancia y adherencia a otro tipo de terapias, y en los que parece coherente tener como objetivo una terapia paliativa de citorreducción.⁵⁸

Interferón alfa. (IFN- α)

Hasta la aparición del primer fármaco ITK, IFN- α se convirtió en el tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados de LMC Ph+ FC que no eran candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. De forma temprana, los primeros estudios observacionales indicaron que la terapia con IFN- α podría inducir respuestas hematológicas y citogenéticas en el tiempo, prologando la supervivencia de los pacientes presunción que sería confirmada posteriormente con los resultados de ensayos clínicos randomizados.⁵⁹⁻⁶⁰

En general, los resultados indicaron que los pacientes tratados con IFN- α presentaban mejor supervivencia estadísticamente significativa que los tratados con busulfán e hidroxiurea. Un estudio clínico subsiguiente que comparó la terapia con IFN- α frente al régimen de IFN- α combinado con citarabina concluyó que la terapia combinada podría asociarse con mejores resultados en los pacientes. El estudio tuvo que ser interrumpido cuando el análisis de los resultados reportó las significativas mejoras frente a la monoterapia con IFN- α .⁶¹

Los beneficios del tratamiento con IFN son limitados y su toxicidad es más común que con el tratamiento de busulfán o hidroxiurea. Los efectos adversos más comunes serían fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de cabeza y anorexia y pérdida de peso, taquicardia e hipotensión, alopecia, parestesias, deterioro cognitivo y depresión, y complicaciones inmunes como hemólisis, trombocitopenia, síndrome nefrítico, lupus e hipotiroidismo.⁶²

IV.1.9.2. Tratamiento con fármacos ITKs.

El primer fármaco ITK autorizado para su utilización en la práctica clínica, constituyéndose como el tratamiento estándar para todas las fases de la LMC y como una opción de tratamiento en la leucemia aguda linfoblástica (LLA) Ph+, fue Imatinib. El descubrimiento de Imatinib, revolucionó y cambió el curso natural de la LMC Ph+ y estableció los fármacos inhibidores de BCR-ABL como el estándar de tratamiento, proporcionando un beneficio en años de supervivencia y mejora de la calidad de vida de los pacientes con LMC Ph+. Recientemente han sido publicados los datos de seguimiento a 8 años del ensayo IRIS, en pacientes de nuevo diagnóstico de LMC

FC, reportando una tasa acumulada de RCC del 83 por ciento con una tasa de SG estimada del 93 por ciento tomadas las muertes relacionadas con la LMC). Sin embargo, el 17 por ciento de los pacientes tratados con Imatinib no alcanzaron RCC, y el 10 por ciento de los que si lo consiguieron, recayeron por pérdida de la misma. Adicionalmente, un 8 por ciento de estos pacientes, fueron intolerantes a Imatinib.⁶³ Los fármacos ITKs de segunda generación, son más potentes en su acción inhibidora de BCR-ABL con eficacia y seguridad demostrada en los pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib, y desde 2011, fármacos de segunda generación como Nilotinib o Dasatinib, fueron aprobados por FDA y EMA para su uso en primera línea de tratamiento en pacientes diagnosticados de LMC FC. Más tarde llegarían nuevas moléculas aprobadas para casos de intolerancia o resistencia a los anteriores como son Bosutinib y Ponatinib.⁶³

Imatinib.

Imatinib, como molécula pequeña inhibidora de proteína tirosin cinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosin cinasa BCR-ABL (*in vivo e in vitro*), así como distintos receptores tirosin cinasa como: Kit, receptor para el factor de la célula madre (SEF) codificado por el proto-oncogen c-kit, los receptores del dominio discoidin CDDR1 y DDR2, el receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1R) y los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y PDGFR- β). El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares de BCR-ABL+ así como las células leucémicas nuevas de la LMC Ph+ y en pacientes con LAL.⁶³

Los primeros ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de Imatinib lo hicieron como tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC-FC que habían fallado al tratamiento con interferón o en aquellos con LMC-FA o LMC-CB. A 5 años de seguimiento, la RCC se observó en el 41 por ciento de los pacientes, y un 44 por ciento de los pacientes tratados con Imatinib la mantuvo. Las tasas estimadas de SLP a FA y CB y la SG a los 6 años fue del 61 y del 76 por ciento respectivamente.⁶⁴

Hoy por hoy están disponibles los datos de IRIS con una mediana de seguimiento de 60 meses, con una mejor tasa de RCM y RCC del 89 y 82 por ciento

respectivamente. Tan solo un 7 por ciento de los pacientes progresaron a FA o CB y la SG reportada fue del 89 por ciento. La SLE estimada a 8 años, la SLP a fases avanzadas de la enfermedad y la SG fue del 81, 92 y 85 por ciento respectivamente. La tasa de RMM aumentó del 24 por ciento a los 6 meses al 39 por ciento a los 12 meses de tratamiento, y la mejor tasa de RMM observada fue del 86 por ciento con un seguimiento de 8 años. Ninguno de los pacientes que alcanzó RMM al mes 12 de tratamiento progresó a FA o CB.⁶⁴

Guilhot *et al* publicaron la eficacia y seguridad de Imatinib en 359 pacientes que pasaron de la rama de IFN en el estudio IRIS: tras una mediana de seguimiento de 54 meses con Imatinib, el 93 por ciento consiguió RHC, 86R por ciento CM, y 81 por ciento RCC. Las tasas estimadas de SLP a FA o CB y la SG fue respectivamente del 91 y 89 por ciento a los 48 meses de iniciar el tratamiento con Imatinib.⁶⁵

En términos de toxicidad, Imatinib es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes son neutropenia y trombopenia, mientras que los efectos adversos extra hematológicos más frecuentes serían alteraciones gastrointestinales, edema, rash, dolores musculoesqueléticos, sin que ninguno de estos acontecimientos condujera a discontinuación del tratamiento. En un grupo muy pequeño de pacientes se describió hipofosfatemia con cambios asociados en el metabolismo óseo y mineral.⁶⁵

En un reciente ensayo clínico, se concluye que el tratamiento a largo plazo con Imatinib se asoció a insuficiencia cardíaca congestiva y cardiotoxicidad, pero esta complicación es extremadamente rara como demuestra el reciente análisis de la serie de 1276 pacientes tratados con Imatinib en el MD Anderson Cancer Center, que con una mediana de seguimiento de 47 meses, sólo en un 1.7 por ciento de los pacientes se describió fallo cardíaco congestivo durante el tratamiento con Imatinib. Los autores concluyen que el fallo cardíaco congestivo es muy infrecuente en los pacientes tratados con Imatinib y su incidencia es similar a la que acontece en la población general.⁶⁶

Nilotinib.

Nilotinib es una nueva aminopirimidina que se une al sitio de unión de ATP de BCR-ABL con capacidad de inhibir la actividad fosfotransferasa de esta tirosin cinasa.

Su estructura química le confiere una actividad inhibidora y una especificidad por BCR-ABL mejoradas en comparación con Imatinib.

El efecto de Nilotinib en la interrupción de las cascadas de señalización de BCR-ABL en las células leucémicas provoca una disminución de la proliferación celular e inducción de la apoptosis¹¹⁰. En los estudios preclínicos, Nilotinib inhibió la fosforilación de BCR-ABL natural *in vitro* a concentraciones nanomolares y su capacidad de inhibir la proliferación celular fue a concentraciones 20 veces inferiores en comparación con Imatinib, comentada anteriormente.⁶⁷

El ensayo 2101 de fase II, Nilotinib en pacientes con LMC Ph+ FC con intolerancia y resistencia a Imatinib, cuyo criterio principal de valoración fue la respuesta citogenética mayor (RCM) vio como los pacientes tratados con Nilotinib alcanzaron respuestas rápidas y mantenidas con intolerancia cruzada mínima entre Nilotinib e Imatinib. Se concluye por tanto que Nilotinib a dosis de 400 mg BID da lugar a respuestas rápidas y duraderas en pacientes con LMC FC con intolerancia y resistencia a Imatinib con tasas de RCM: 59 por ciento, RCC: 44 por ciento y RMM: 28 por ciento, a los 24 meses de seguimiento. El tratamiento con el ITK2G mostró una elevada supervivencia global estimada a los 24 meses del 87 por ciento, maximizando los resultados de los pacientes gracias a su tolerabilidad.⁶⁷

El ensayo clínico ENESTnd, comparativo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de diseño abierto y controlado para comparar la eficacia y seguridad de Nilotinib frente a Imatinib en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con LMC Ph+ FC, tenía como criterio principal de valoración la RMM a los 12 meses, y tenía como objetivo único comparar ambas dosis de Nilotinib (300 y 400 mg BID) con Imatinib, no comparando ambas dosis entre sí. La valoración de RMM al mes 12 de tratamiento logró su autorización por parte de las autoridades sanitarias para su utilización en primera línea de tratamiento, demostrando la importancia de RMM como criterio de valoración y marcador pronóstico indirecto.⁶⁷

Las tasas de RMM a los 12 meses fueron superiores para las dosis de Nilotinib 300 y 400 mg BID frente a Imatinib 400 QD (55% y 51% respectivamente frente 27 por ciento; $p=0,0001$), diferencias que siguieron siendo parecidas a los 24 meses. Es de destacar que los pacientes alcanzaron una mediana de reducción de BCR-ABL ≤ 0.1 por ciento (RMM), un año antes con Nilotinib comparado con Imatinib, respuestas moleculares que a su vez fueron duraderas.⁶⁷

El ensayo ENESTnd concluye que un menor número de pacientes tratados con Nilotinib progresaron a enfermedad avanzada en comparación con Imatinib y que con un seguimiento mínimo de 24 meses, los pacientes alcanzaron respuestas moleculares más rápidas, profundas y duraderas en la rama de Nilotinib. La aceptable tolerancia y eficacia de la dosis de 300 mg BID, ha permitido a este ITK de segunda generación ser autorizado para su uso en primera línea de tratamiento de pacientes con LMC Ph+ FC.⁶⁸

La última actualización de ENESTnd a 6 años, sigue mostrando superioridad de Nilotinib frente Imatinib en cuanto a eficacia en tasas de respuestas, precocidad e intensidad de las mismas. Referente a su perfil de seguridad, ENESTnd pone de manifiesto que Nilotinib fue generalmente bien tolerado, con pocos acontecimientos hematológicos grado 3/4, la mayoría controlables con breves interrupciones del tratamiento y reducción de dosis. Trombocitopenia en un 10-12% y anemia en un 4% fueron los efectos adversos hematológicos más frecuentes. Rash, cefalea, prurito y alopecia fueron más frecuentes en la rama de Nilotinib, con una menor tasa de incidencia (<2% grado 3/4) de acontecimientos relacionados con la retención de líquidos, incluido el derrame pleural, en comparación con Imatinib. Las elevaciones de transaminasas o bilirrubina de cualquier grado se observaron con mayor frecuencia en la rama de Nilotinib. Se reportaron más casos de eventos cardiovasculares (fundamentalmente enfermedad arterial oclusiva periférica) en la rama de Nilotinib (más aún en la rama de dosis de 400 mg BID) que en la rama de Imatinib.⁶⁹

Dasatinib.

Actualmente indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ FC de recién diagnóstico, LMC FC o FA o CB con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido Imatinib, LLA Ph+ y CB de leucemia linfocítica secundaria a LMC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, Dasatinib es un inhibidor de molécula pequeña, administrado por vía oral que actúa sobre múltiples tirosina-quinasas como BCR-ABL y las de la familia SRC (SRC, LCK, YES, FYN) c-kit, receptor de efrina A y PDGFR- β a concentraciones nanomolares, sin relación estructural con Imatinib. En cuanto a su mecanismo de acción, Dasatinib se une a conformaciones de BCR-ABL distintas a las que se une Imatinib, siendo *in vitro*, alrededor de 325 veces más potente

que Imatinib y en torno a 16 veces más potente que Nilotinib en la inhibición de la proliferación de células que expresan BCR-ABL de forma natural.⁷⁰

Por su efecto antagonista, Dasatinib desactiva las vías de señalización intracelular distales activadas por BCR-ABL, asociadas a la mayoría de los efectos leucemógenos de la quinasa, incluidos los necesarios para la progresión del ciclo celular, proliferación y adhesiones celulares y la inducción de la apoptosis. Dasatinib inhibe la señalización del transductor de señal y activador de la transcripción 5 (Stat5) distal de las vías BCR-ABL y la familia SRC, y la regulación negativa de la expresión de los genes diana del Stat5. Este bloqueo de la señalización de Stat5 está asociado a una inhibición de la proliferación junto a una inducción de la apoptosis.

Dasatinib es activo *in vitro* en las líneas celulares leucémicas tanto sensibles como resistentes a Imatinib, salvo las que tienen la mutación T315I en su dominio quinasa BCR-ABL¹²². En una serie de pacientes que presentaron recaídas tras el tratamiento.⁷¹

Bosutinib

Bosutinib es un inhibidor del dominio quinasa de *BCR-ABL* además de un inhibidor de la familia de quinasas Src, incluyendo Src, Lyn e Hck, inhibiendo mínimamente el receptor PDGF y c-kit, indicado a día de hoy para su uso en pacientes con LMC FC, FA o CB tratados previamente con uno o más ITKs y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.⁷²

En los estudios *in vitro*, Bosutinib inhibe la proliferación y la supervivencia de líneas celulares conocidas de LMC, de líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda Ph+ y de células de LMC primitivas primarias obtenidas de pacientes. Bosutinib inhibió 16 de 18 formas de *BCR-ABL* resistentes a Imatinib, expresadas en líneas celulares mieloides murinas. El tratamiento, redujo el tamaño de los tumores de LMC que crecían en ratones desnudos (*nude mice*) e inhibió el crecimiento de tumores mieloides murinos que expresaban formas de *BCR-ABL* resistentes a Imatinib.

Además, inhibe los receptores de tirosina quinasa c-Fms, EphA y los receptores B, las quinasas de la familia Trk, las quinasas de la familia Axl, las quinasas de la familia Tec, algunos miembros de la familia ErbB, la tirosina quinasa Csk no asociada a receptor, las serina/treonina quinasas de la familia Ste20 y dos proteína quinasas dependientes de la calmodulina. Los ensayos *in vitro* mostraron que Bosutinib tuvo una actividad limitada frente a las mutaciones T315I o V299L. Por lo tanto, no es de esperar que haya actividad clínica en pacientes con estas mutaciones.⁷²

Ponatinib

Ponatinib es un potente paninhibidor de BCR-ABL con elementos estructurales, como un triple enlace de carbono-carbono, que proporcionan una unión de gran afinidad a la BCR-ABL natural y a las formas mutantes de la quinasa ABL. Inhibe la actividad de tirosina quinasa de ABL y ABL mutante T315I con valores de CI50 de 0,4 y 2,0 nM, respectivamente, capaz de superar la resistencia a Imatinib, Dasatinib y Nilotinib mediada por mutaciones del dominio de quinasa de BCR-ABL. En estudios preclínicos de mutagenia se determinó que 40 nM era la concentración de Ponatinib suficiente para inhibir en > 50% la viabilidad de las células que expresaban todos los mutantes de BCR-ABL examinados (incluido T315I) y suprimir la aparición de clones mutantes.⁷³

Ponatinib redujo el tumor y prolongó la supervivencia en ratones con tumores que expresaban BCR-ABL natural o mutante T315I. Ponatinib así mismo inhibe la actividad de otras quinasas clínicamente importantes con valores de CI50 inferiores a 20 nM y ha tenido actividad celular contra RET, FLT3 y KIT y miembros de las familias de quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.⁷³

Ponatinib está indicado a día de hoy para pacientes adultos con LMC FC, FA o CB que sean resistentes o intolerantes a Dasatinib o Nilotinib y que por lo tanto no es clínicamente apropiado tratarles con Imatinib o aquellos que tengan la mutación T315I.⁷³

Es importante reseñar que Ponatinib se ha postulado como el único tratamiento eficaz para aquellos pacientes portadores de la mutación T315I, observándose en este mismo estudio tasas de RCC de aproximadamente el 70 por ciento.

Recientemente, Lipton et al. Compararon Ponatinib frente a otros ITK2G (Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib) con datos provenientes de estudios clínicos o estudios retrospectivos, observándose un claro beneficio para Ponatinib en cuanto a eficacia en pacientes tratados tras fallo a ITK2G.⁷³

IV.1.10. Evolución y pronóstico.

Se podría confirmar, que de todas las enfermedades oncológicas, la LMC ha experimentado la evolución más rápida en cuanto a su enfoque terapéutico en las últimas décadas. La introducción de los fármacos ITKs como opción terapéutica, ha cambiado de forma radical los resultados en cuanto a eficacia con altas probabilidades de supervivencias.⁷⁴

El acceso a diversas opciones terapéuticas a lo largo de los años, ha ido acompañado del cambio en los objetivos finales en función del tratamiento utilizado, desde los primeros éxitos en conseguir RHC con la normalización del hemograma, pasando por alcanzar RCC y RMM, hasta el actual objetivo en alcanzar respuestas moleculares cada vez más profundas y tempranas.⁷⁴

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento. Se divide en cuatro periodos infancia, adolescencia ó juventud, madurez y senectud	17-25 26-35 36-45 > 45	Ordinal
Sexo	Características biológicamente determinadas relativamente invariables del hombre y la mujer	Masculino Femenino	Nominal
Ocupación	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña un individuo en su trabajo, oficio o puesto de trabajo	Estudiante Quehaceres domesticos Profesional Empleado Desempleado Pensionado	Nominal
Hábitos tóxicos	Los hábitos tóxicos son una serie de comportamientos que hacen que te conviertas en una persona infeliz mediante tus rutinas	Café Tabaco Alcohol Sustancias prohibidas Hooka	Nominal
Estado civil	Condición conyugal ante la sociedad en el momento de la entrevista	Casado Soltero Unión libre Vuido/a	Nominal
Comorbilidades	Se refiere a enfermedades y / o a diversos trastornos que se añaden a la enfermedad inicial.	Hipertensión arterial (HTA) Diabetes mellitus Insuficiencia	Nominal

		cardiaca Otros Ninguno	
Tratamiento inicial	La atención inicial del paciente incluye una evaluación inicial y resucitación	Durea Glivec Tasigna Liteda	Nominal
Tiempo de diagnostico	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta que esta empieza a empeorar o diseminarse a otras partes del cuerpo.	7 meses 1 año 2 años 3 años 4 años 5 años 6 años 7 años	Ordinal
Fallo al tratamiento inicial	Grado de seguimiento por parte del paciente de una serie de instrucciones médicas que incluyen, además de un tratamiento farmacológico, algunas medidas generales	Si No	Nominal
Medicación posterior		Glivec Liteda Tasigna Ninguno	Nominal
Régimen alimenticio	Conjunto de sustancias alimentarias que se ingieren formando hábitos o comportamientos nutricionales de los seres humanos y forma parte de su estilo de vida	Según expedientes	Nominal

<p>Nivel sérico de vitamina B2 al momento del diagnóstico de iniciar tratamiento</p>	<p>Es una sustancia necesaria para el organismo y presente en pequeñas cantidades en el mismo. Esta vitamina no se almacena en el cuerpo y debe ser aportada por la nutrición. La vitamina B2 está implicada en las reacciones de degradación de nutrientes que permiten liberar energía al organismo</p>	<p>Según expedientes</p>	<p>Ordinal</p>
--	---	--------------------------	----------------

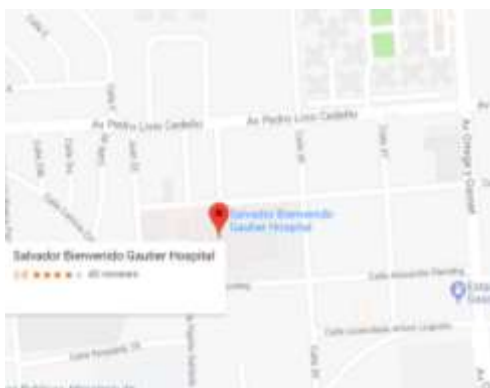
VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, para determinar la frecuencia de déficit de B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hepatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018.

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, este se encuentra ubicado en, Av. Alexander Fleming Alexander Fleming esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo el cual está delimitado al norte por C/ Gernard Pérez, al Sur la C/ Alexander Fleming, al Este la C/ 23, y al Oeste la 39, en el Ensanche La Fe, el mismo pertenece a el Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo.

Estuvo constituido por los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 en el área de hepatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier en el periodo Octubre 2017 Abril 2018.

VI.4. Muestra.

Estuvo constituido por los pacientes que presentaron leucemia mieloide crónica por insuficiencia de vitamina B12 en el departamento de hepatología de dicho centro hospitalario.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Pacientes diagnosticados de LMC y deficiencia de vitamina B12
2. pacientes que han respondido bien con el tratamiento aplicado
3. pacientes que no han respondido bien con el tratamiento aplicado
4. Pacientes que aceptaron participar en dicha entrevista
5. Pacientes con expediente completo

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Pacientes con deficiencia de vitamina B12 sin leucemia mieloide crónica
2. Pacientes que no autoricen su participación en dicho estudio
3. Pacientes con criterios de exclusión

VI.7. Instrumento de recolección de los datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborado por el sustentante, la cual contiene 7 preguntas, 4 cerradas y 3 abiertas, donde se rescribe datos sociodemográficos: edad, sexo, nacionalidad, régimen alimentario; y datos de pacientes con leucemia mieloide crónica como: antecedentes patológico personal y familiar, medicación actual, etc. (Ver anexo IV.2.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.8. Procedimiento.

El formulario fue llenado a partir de la entrevista realizada a los pacientes mas la realización de determinación de vitamina B12 en un laboratorio clínico, los datos recolectados en los formularios serán llenados por el sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

VI.9. Tabulación.

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

VI.10. Análisis.

Se analizó por medio de frecuencias simples.

VI.11. Aspectos éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁰ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³¹ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los pacientes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

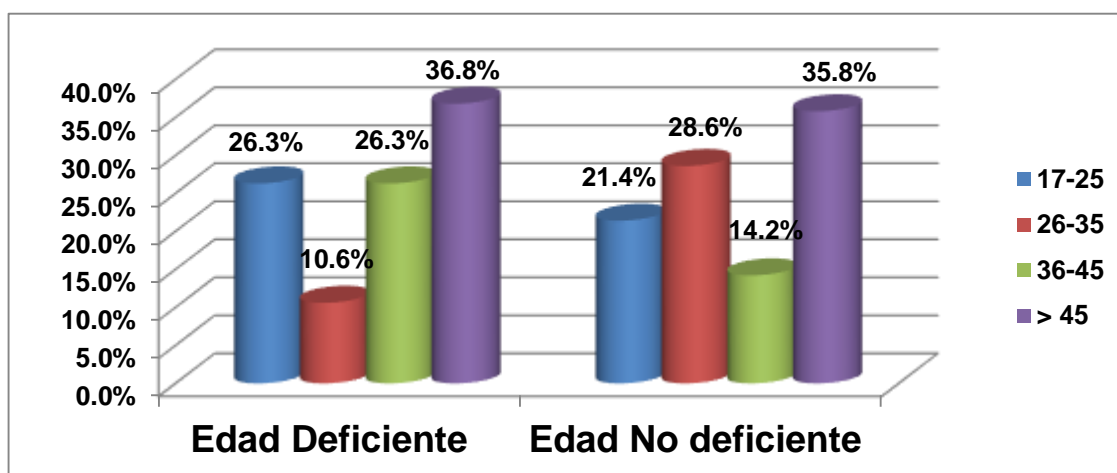
Cuadro 1. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la edad.

Edad	Deficiente		No deficiente	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
17-25	5	26.3	3	21.4
26-35	2	10.6	4	28.6
36-45	5	26.3	2	14.2
> 45	7	36.8	5	35.8
Total	19	100.0	14	100.0

Fuente: expedientes clínicos

De acuerdo a la frecuencia de déficit de vitamina B12, los pacientes afectados de leucemia mieloide crónica el 36.8 por ciento mayor de 45 años, un 26.3 por ciento fueron de edad comprendida de 36-45 y 17-25 años y el 10.6 por ciento pacientes con deficiencia en edad comprendida de 26-35 años, respectivamente.

Gráfico 1. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la edad.



Fuente: cuadro 1.

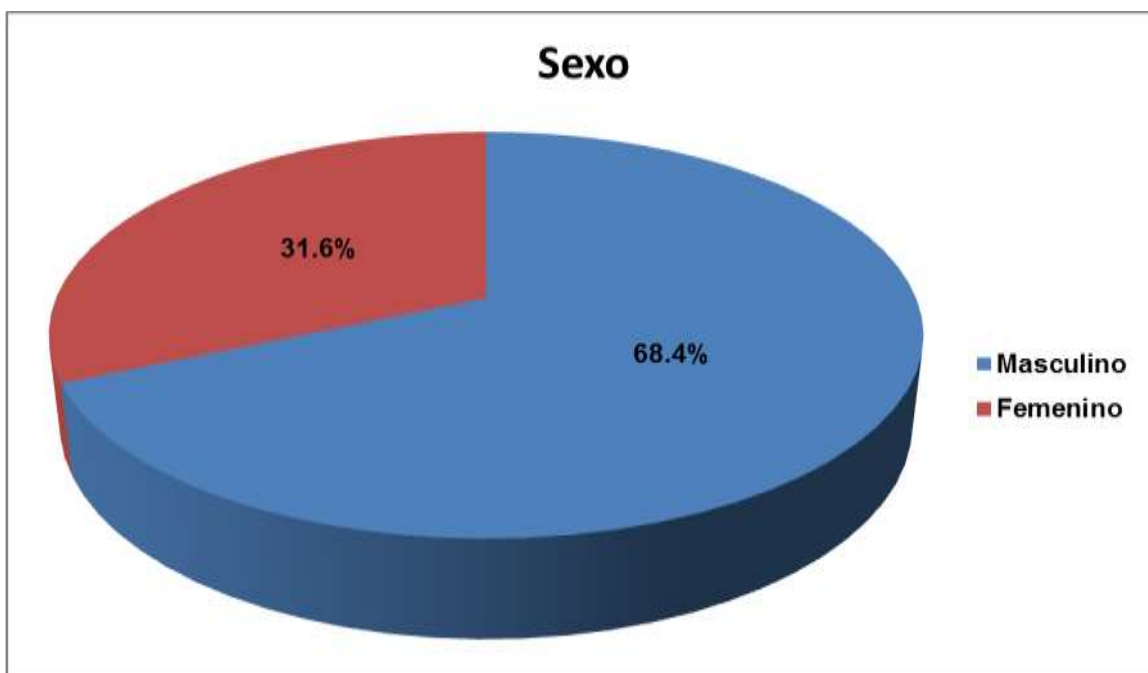
Cuadro 2. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	13	68.4
Femenino	6	31.6
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El sexo más frecuente de los pacientes con leucemia mieloide crónica con déficit de vitamina B12 fue el masculino con 68.4 por ciento, mientras que el femenino fue de 31.6 por ciento.

Gráfico 2. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el sexo.



Fuente: cuadro 2

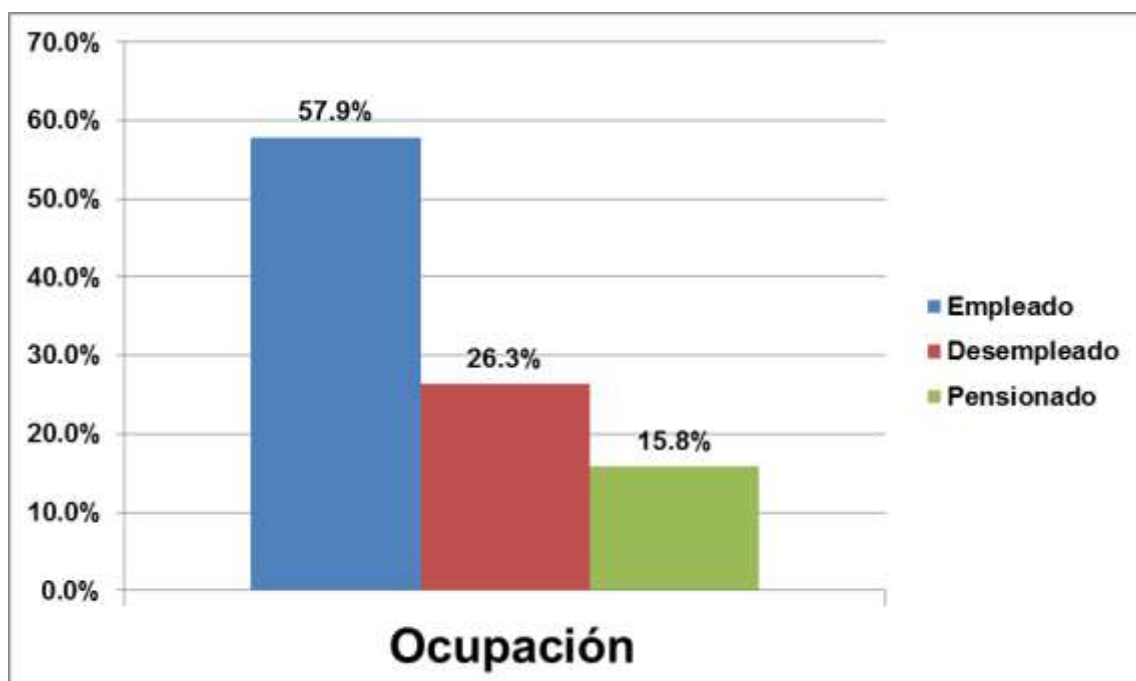
Cuadro 3. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según su ocupación.

Ocupación	Frecuencia	%
Empleado	11	57.9
Desempleado	5	26.3
Pensionado	3	15.8
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En lo referente a la ocupación de los pacientes con leucemia mieloide crónica por deficiencia de vitamina B12 el 57.9 por ciento fueron empleados, un 26.3 por ciento desempleado y el 15.8 por ciento pensionado.

Gráfico 3. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según su ocupación.



Fuente: cuadro 3

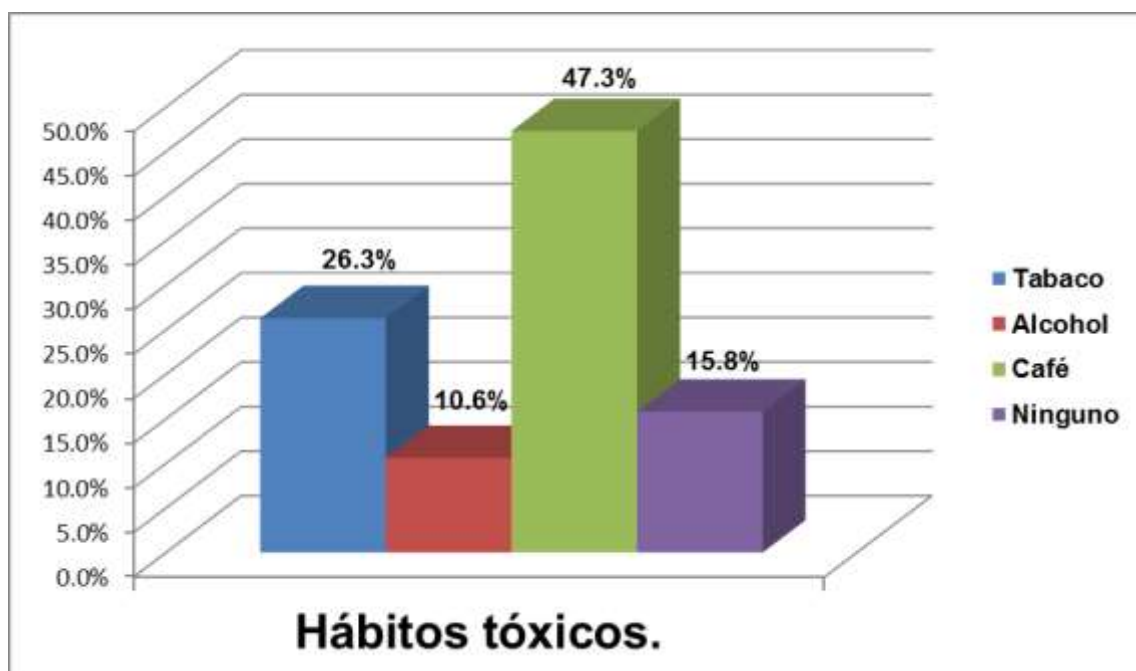
Cuadro 4. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según los hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos.	Frecuencia	%
Tabaco	5	26.3
Alcohol	2	10.6
Café	9	47.3
Ninguno	3	15.8
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según los hábitos tóxicos en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 47.3 por ciento fue el consumo de café, un 26.3 por ciento tabaco, el 15.8 por ciento fue ninguno y el 10.6 por ciento alcohol.

Gráfico 4. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según los hábitos tóxicos.



Fuente: cuadro 4

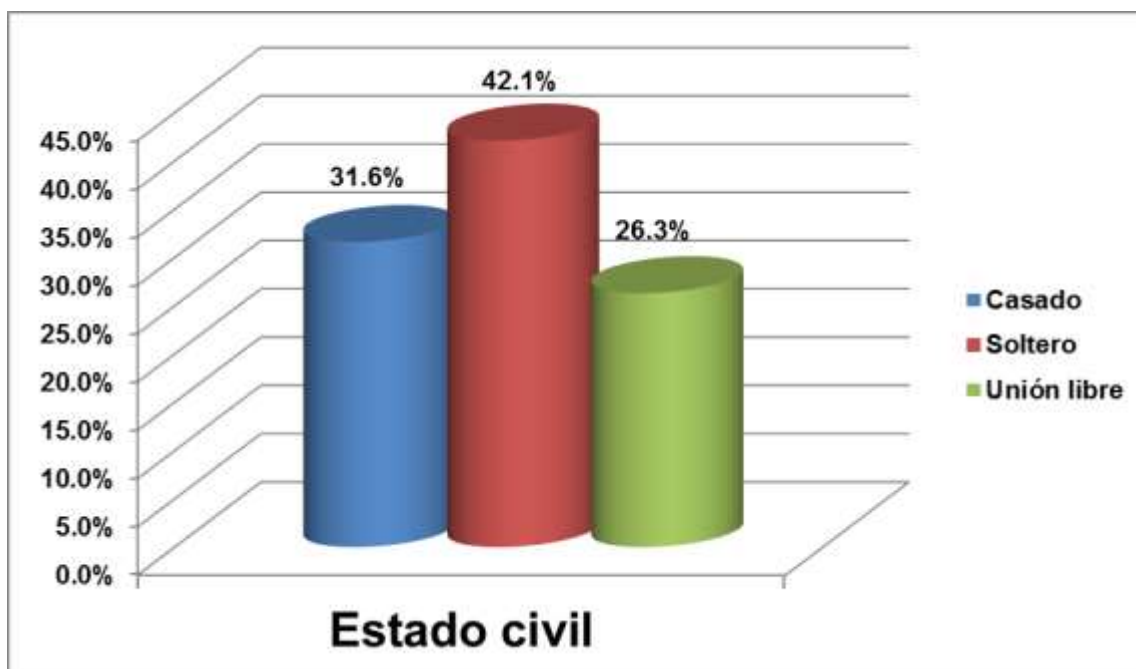
Cuadro 5. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el estado civil

Estado civil	Frecuencia	%
Casado	6	31.6
Soltero	8	42.1
Unión libre	5	26.3
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según estado civil en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 42.1 por ciento fueron solteros, el 31.6 por ciento casado, unión libre un 26.3 por ciento.

Gráfico 5. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el estado civil.



Fuente: cuadro 5.

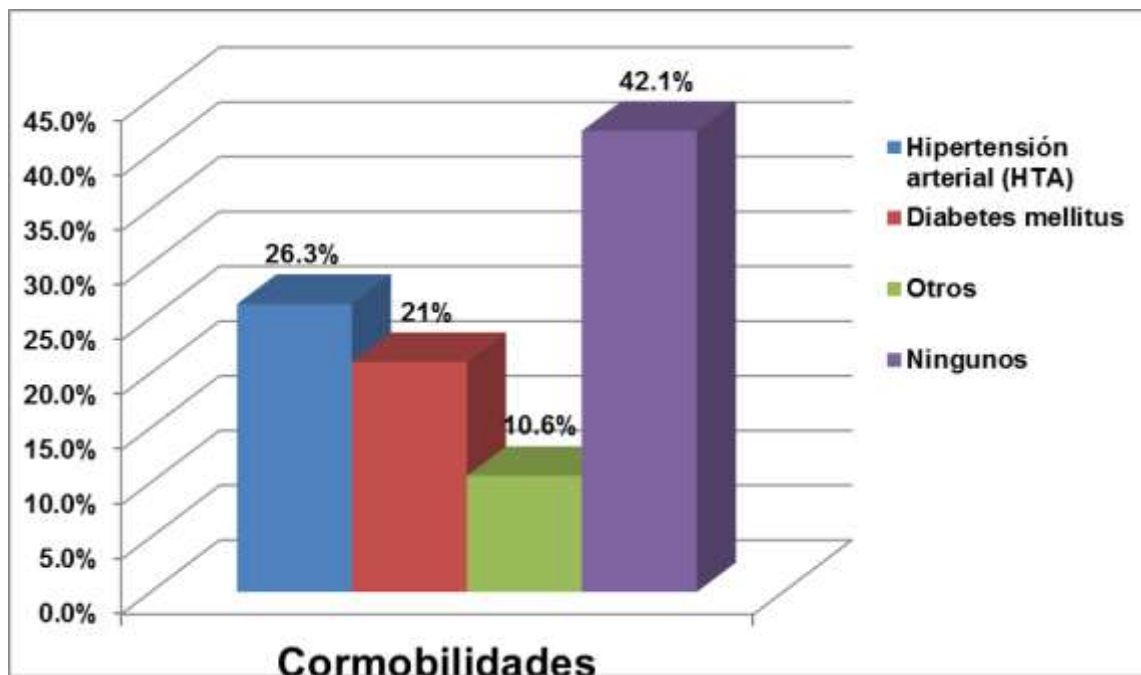
Cuadro 6. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según las comorbilidades.

Cormobilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial (HTA)	5	26.3
Diabetes mellitus	4	21.0
Otros	2	10.6
Ningunos	8	42.1
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En lo relativo a las Comorbilidades existentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica por deficiencia de vitamina B12, el 63.7 por ciento correspondió a ningunos, un 21.2 por ciento hipertensión arterial, el 9.1 por ciento sufren de diabetes mellitus y el 6.0 por ciento otros.

Gráfico 6. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según las comorbilidades.



Fuente: cuadro 6.

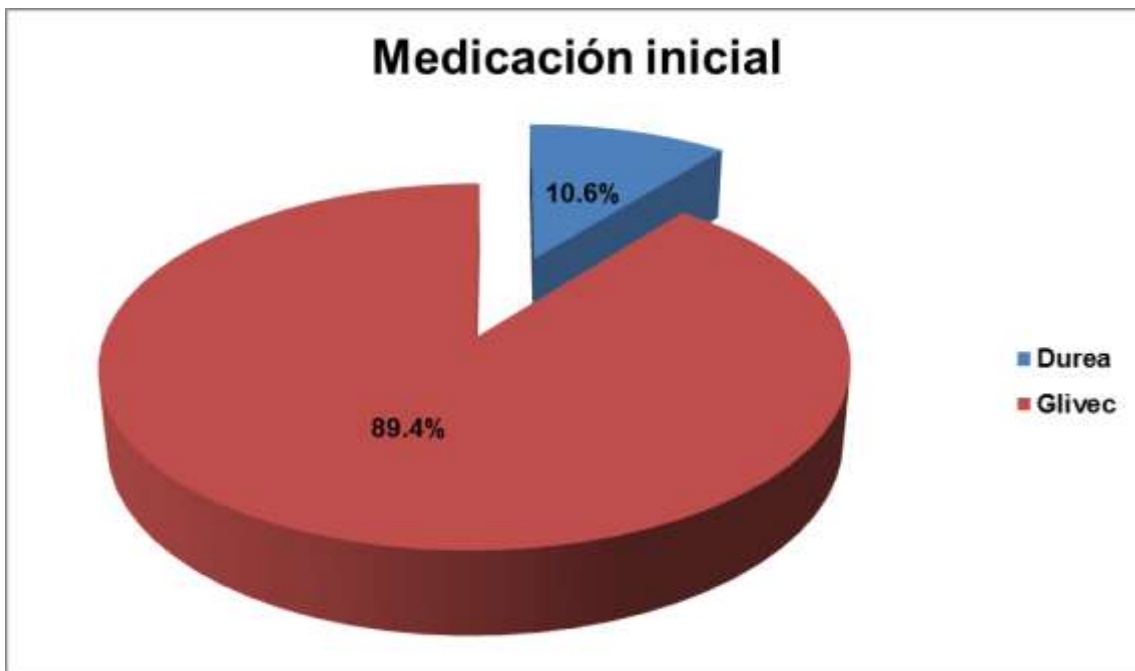
Cuadro 7. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según medicación inicial.

Medicación inicial	Frecuencia	%
Durea	2	10.6
Glivec	17	89.4
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según la medicación inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 el 89.4 por ciento fue Glivec y el 10.6 por ciento Durea.

Gráfico 7. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según medicación inicial.



Fuente: cuadro 7

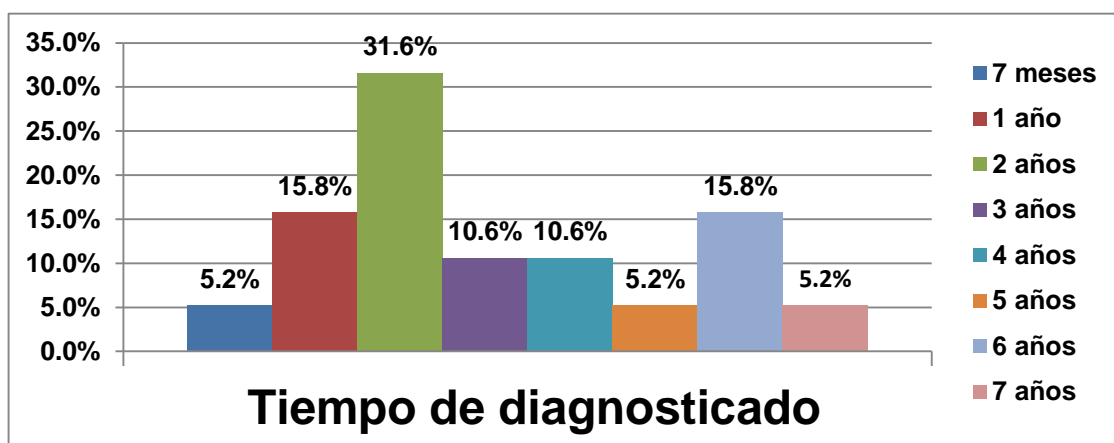
Cuadro 8. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el tiempo de diagnosticado

Tiempo de diagnosticado	Frecuencia	%
7 meses	1	5.2
1 año	3	15.8
2 años	6	31.6
3 años	2	10.6
4 años	2	10.6
5 años	1	5.2
6 años	3	15.8
7 años	1	5.2
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En lo referente al tiempo de diagnosticado en los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 31.6 por ciento fueron 2 años, el 15.8 por ciento entre 1 y 6 años, un 10.6 por ciento 3y 4 años, el 5.2 por ciento oscila entre 7, 5 y 7 meses, respectivamente.

Gráfico 8. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el tiempo de diagnosticado.



Fuente: cuadro 8

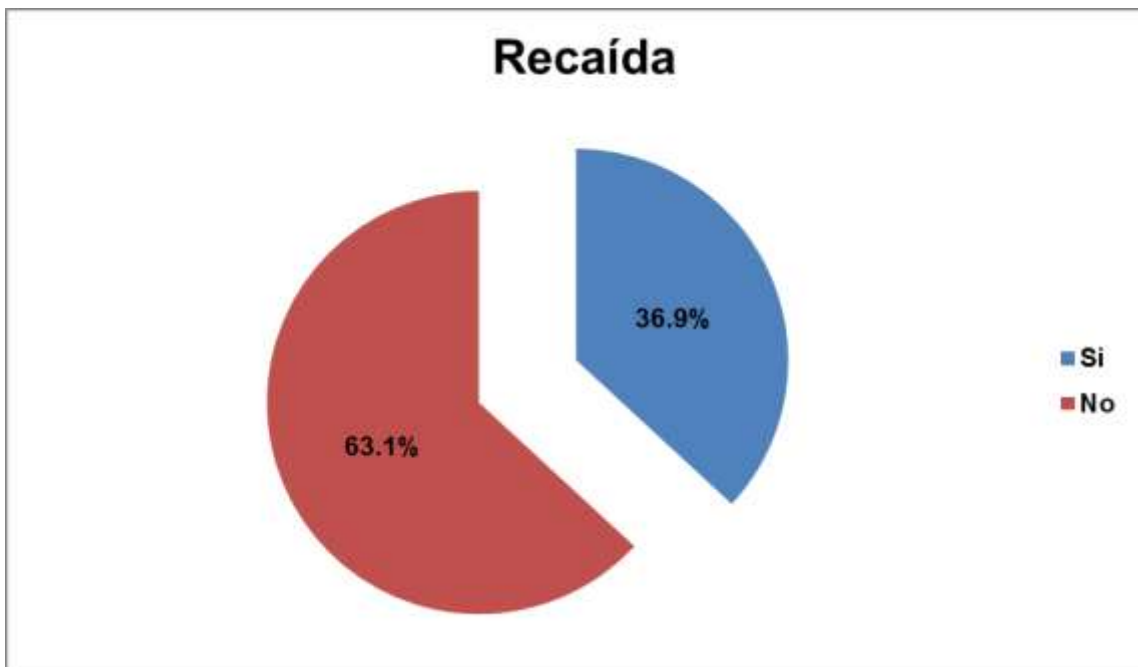
Cuadro 9. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la recaída

Recaída	Frecuencia	%
Si	7	36.9
No	12	63.1
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según la recaída de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 63.1 por ciento fue No y el 36.9 por ciento Si.

Gráfico 9. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la recaída.



Fuente: cuadro 9

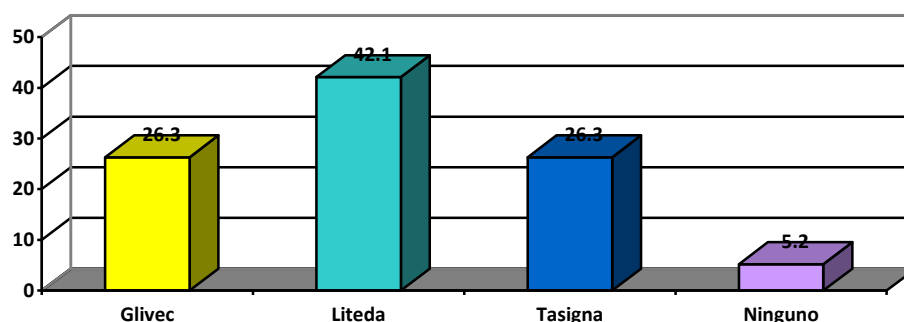
Cuadro 10. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la medicación posterior

Medicación posterior	Frecuencia	%
Glivec	5	26.3
Liteda	8	42.1
Tasigna	5	26.3
Ninguno	1	5.2
Total	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según la medicación posterior de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 47.3 por ciento fue Liteda, un 26.3 por ciento Glived y Tasigna y el 12.1 por ciento fueron ningunos

Gráfico 10. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según la medicación posterior.



Fuente: cuadro 10

Cuadro 11. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el régimen alimenticio.

Régimen alimenticio.	Carne		Cuántas veces a la semana	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	17	89.4		
No	2	10.6		
5 veces por semana			1	5.2
4 veces por semana			2	10.6
3 veces a la semana			6	31.6
2 veces a la semana			3	15.8
1 vez por semana			3	15.8
Ocasional			2	10.6
No come carne			2	10.6
Total	19	100.0	19	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Según el régimen alimenticio en lo referente al consumo de carne de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 89.4 por ciento fue Si y el 10.6 por ciento No.

De acuerdo a las veces a la semana sobre este consumo alimenticio el 31.6 por ciento fue de 3 veces a la semana, un 15.8 por ciento 2 y 1 vez a la semana, el 10.6 por ciento fue ocasional, no come carne y 4 veces a la semana, y el 5.2 por ciento 5 veces por semana.

Cuadro 12. Frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con leucemia mieloide crónica que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Según el nivel sérico de vitamina B12.

Nivel sérico de vitamina B12	Frecuencia	%
nivel sérico de vitamina B2	33	255.43
Total	33	100.0

Fuente: expedientes clínicos

De acuerdo al nivel serico de vitamina al momento del diagnostico con el tratamiento inicial el nivel promedio fue de 255.43 Pg/ML

VIII. DISCUSIÓN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epidemiología es la disciplina científica encargada del estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos, particularmente de enfermedades, relacionados con la salud y su aplicación en el control de enfermedades y otros problemas de salud relacionados en las poblaciones humanas, lo que confiere una extrema importancia en la salud pública y las ciencias clínicas.

Es por todo esto que, aunque sean grandes muestras, los pacientes con LMC que participan en los ensayos clínicos, no podrían considerarse representativos de los pacientes típicos tratados por los hematólogos en la práctica clínica habitual en vida real, lo que conlleva una baja disponibilidad de información sobre la incidencia, prevalencia y características basales de los pacientes con LMC que no participan en ensayos clínicos de tratamiento.

En la práctica clínica habitual, en la vida real, no existen los criterios de inclusión y exclusión en el tratamiento de un paciente con LMC FC, y los resultados en salud de los pacientes dependerán, no solo de la relación médico-paciente basada en una confianza que garantice la mejor de las adherencias a la terapia, si no también a la elección de la primera, segunda, tercera y sucesivas líneas de tratamiento, en los pacientes cuyo seguimiento muestren intolerancia o resistencia a los distintos ITKs utilizados.

Según la edad el 36.3 por ciento oscilaban en pacientes mayores de 45 años, comparado con un estudio realizado por Reyes Soledad., *et al*, (2011)⁷⁵, en el cual el índice promedio fue de un 37.4 por ciento en pacientes mayores de 47 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica.

En lo relativo al sexo 51.6 por ciento correspondió al masculino mientras que el estudio de Puerta, José Manuel (2017)⁷⁶, fue de un 58.2 por ciento respectivamente.

La medicación inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 el 9.0 por ciento fue Glivec, el cual es comparado por un estudio realizado por Izquierdo, Lisette M. (2012)⁷⁷, en el cual el promedio fue de un 10.3 por ciento, respectivamente.

Según la recaída de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 60.7 por ciento fue No, asemejándose al estudio realizado por Espinosa Martínez Edgardo y cols (2012)⁷⁸, en el cual el porcentaje fue de 61.6 por ciento, es decir nuestros pacientes tuvieron una respuesta optima en el tratamiento, respectivamente.

IX. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes afectados de leucemia mieloide crónica según la edad el 36.3 por ciento fueron mayores de 45 años.
2. El sexo más frecuente de los pacientes con leucemia mieloide crónica con déficit de vitamina B12 fue el masculino con 51.6 por ciento.
3. En lo referente a la ocupación de los pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12 el 60.7 por ciento fueron empleados.
4. Según los hábitos tóxicos en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 45.4 por ciento fue el consumo de café
5. Según estado civil en pacientes con leucemia mieloide crónica con deficiencia de vitamina B12, el 42.4 por ciento fueron solteros.
6. En lo relativo a las Comorbilidades existentes en los pacientes con leucemia mieloide crónica por deficiencia de vitamina B12, el 63.7 por ciento correspondió a ningunos.
7. Según la medicación inicial de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12 el 9.0 por ciento fue Glivec.
8. En lo referente al tiempo de diagnosticado en los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 27.3 por ciento fueron 2 años
9. Según la recaída de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 60.7 por ciento fue No.
10. Según la medicación posterior de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 33.3 por ciento fue Liteda
11. Según el régimen alimenticio en lo referente al consumo de carne de los pacientes con leucemia mieloide crónica por déficit de vitamina B12, el 94.0 por ciento fue Si, además de acuerdo a las veces a la semana sobre este consumo alimenticio el 33.3 por ciento fue de 3 veces a la semana.
12. En lo que concierne al nivel serico de vitamina B12 al momento del diagnóstico al inicial el tratamiento su nivel promedio fue de 255.43 pg/ml

X. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la realización de estudios morfológicos, mielograma citogenéticas, cariotipo, moleculares, detección de BCR-ABL a los pacientes que se le sospeche LMC
- Evaluar los pacientes con LCM que inicien el tratamiento de Imatinib a los 3, 6,12 y 18 meses de acuerdo a las recomendaciones establecidas con estudios morfológicos citogenéticos y moleculares.
- Con las recomendaciones anteriores incluir mayo cantidad de pacientes con LMC el tratamiento con Imatinib, al realizar estudios con la población más amplia para saber si las repuestas obtenidas este trabajo mejoran así como continuar el seguimiento del estudio por periodos mayores de tiempo en futuras investigaciones.

XI. REFERENCIAS.

1. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016. Disponible en [http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-e](http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-eStabler S P. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160. [n-espana-2016?showall=1)Stabler S P. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160.
2. Stabler S P. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160.
3. Nowell, P.C. y Hungerford, D.A. 1960. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst 25: 85-109. (Actualizado abril, 2013)
4. Mauro, M.J. y Druker, B.J. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. Oncologist 6: 233- 238, 2011.
5. Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2014;6(1):e2014028.
6. Andolina JR, Neudorf SM, Corey SJ. How I treat childhood CML. Blood. 2012;119(8):1821-1830.
7. Sparkling Theme. La vitamina B12 y la leucemia. By Colorlib Powered by WordPress, January, 2018
8. Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. Oncologist. 2012;6(3):233-8.
9. Marín, David *et al.* La evaluación de los niveles de transcripción BCR-ABL1 a los 3 meses es el único requisito para predecir el resultado para los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa. J Clint Oncol. 2012 20 de enero; 30 (3): 232-8. doi: 10.1200 / JCO.2011.38.6565. Epub 2011 7 de noviembre
10. García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Puerta JM, Alonso Domínguez JM, Osorio S, Hernández-Boluda JC et al. A BCR-ABL1 cutoff of 1.5% at 3 months, determined by the GeneXpert system, predicts an optimal response in patients with chronic myeloid leukemia. PLoS One. 2017; 12(3):e0173532. doi: 10.1371/journal.pone.0173532
11. González Rosa, V. *et al.* Adherencia y toxicidad de los inhibidores de la

tirosinquinasa en leucemia mieloide crónica. *Farm Hosp.* vol.37 no.6 Toledo nov./dic. 2013 <http://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.75>

12. Mauricio Camargo, María Isabel Soto-Marín, Olga Zea, Domingo Saavedra. Tratamiento con imatinib y el farmacogenotipo CYP3A4 en relación con la expansión clonal Ph (+) en leucemia mieloide crónica (LMC) *Colombia Médica* Vol. 39 Nº 4, 2012.
13. John Jairo Orozco Giraldo, Juan Esteban Valencia, Eleonora Aiello, Milva Caputo. Evaluación económica del dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinib en Chile *Medwave* 2011 Abr;11(04):e5012 doi: 10.5867/medwave.2011.04.5012
14. Santos-Macías, Juan Enrique, Báez de la Fuente, Enrique, Salas-Delgado, Arnoldo. Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. *Gac Med Mex.* 2016;152:334-8
15. Goldman J. ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. *Br Med J.* 2017;314(7081):657-660.
16. Rector JT, Veillon DM, Schumacher HR, Cotelingam JD. The chronic leukemias of myeloid origin. *Med Lab Observer.* 2014;30(12):28
17. Sawyers CL. Chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med.* 2014;340(17):1330-1340.
18. Cervantes F. Leucemia mieloide crónica. En: Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. Molins de Rei: Editorial Antares;2011.p163-173.
19. Virchow R. Die leukaemie in gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medizin. Meidinger, Frankfort. 1865. (Actualizado 22 agosto, 2011)
20. Neumann E. Ueber myelogene leukaemie. *Berl Klin Wochenschr.* 1878; 15:69. (Actualizado 17 Noviembre, 2010)

21. Baikal AG, Court Brown WM, Buckton KE, Harnden DG, Jacobs PA, Tough IM. A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 2008;188:1165-1166.
22. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-293. (actualizado, 2013)
23. De Klein A, Van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 2012; 300(5894):765-767.
24. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, Van Agthoven T, Geurts van Kessel A, Bootsma D et al. Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 2013;306(5940):277-280
25. Ichimaru M, Tomonaga M, Amenomori T, Matsuo T. Atomic bomb and leukemia. *J Radiat Res*. 2011;32 Suppl 2:14-9.
26. Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: A meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *Am J Ind Med*. 2012;55(9):779-785.
27. Qin L, Deng HY, Chen SJ, Wei W. Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Hematology*. 2017;22(4):193-200
28. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 2013;247:824-30.
29. Gómez Casares MT, Jiménez-Velasco A, Buño I, Colomer D, Martínez López J. Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación. In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;17- 27.

30. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2013 Oct 9;349(15):1451-64.
31. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;20(suppl 4):105-107
32. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2012;108(6):1809- 1820.
33. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Ferrer A, Cid J, Montserrat E. The changing profile of Ph-positive chronic myeloid leukemia at presentation: possible impact of earlier diagnosis on survival. *Haematologica*. 2010;84(4):324-327.
34. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555-570.
35. Cervantes F. Leucemia mieloide crónica. En: Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. Molins de Rei: Editorial Antares;2013.p163-173.
36. Cherif E, Kechaou I, Hassine LB Boukhris I, Azzabi S, Kaouech Z et al. A leukemoid leucocytosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70(3):333-334
37. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille Mde L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):140-149.
38. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(9):903-914.
39. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2015;128(5):583-592.
40. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2012;22(7):1335-1342.

41. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2014;110(4):1092- 1097.
42. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukemia (CML). *Best practice and Research Clinical Haematology*. 2014;22(3):295-302.
43. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;15:118(12):3123-3127.
44. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*;2012;48(17):3257-3266.
45. Incidencia de las neoplasias hematopoyéticas en Castilla y León. Periodo 2004-2007. Registro de Enfermedades Hematológicas de Castilla y León (REHCL). Acceso on-line disponible en: <http://www.sclhh.org/docs/pdf/REHCL%202004-2011.pdf>
46. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015 Jun;29(6):1336-43. DOI: 10.1038/leu.2015.73.
47. Storey S. Chronic myelogenous leukaemia market. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;8(6):447- 448.
48. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016. Disponible en <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>
49. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;15:118(12):3123-3127.

50. Rajesh P. D, Rajini N, Balkrishna Y, Shravani K, Shripad B. Changing trends of chronic myeloid leukemia in greater Mumbai, India over a period of 30 years. *Indian J Med Paediatric Oncol*;2011;32(2):96-100
51. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(supp 5):165-167.
52. Woessner S, Florensa L. Síndromes Mieloproliferativos crónicos. Mastocitosis. En: *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. Acción médica S.A y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia. Inc;2006.p462-82-
53. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mieloide crónica y trastornos relacionados. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, Seligson U. *Williams Hematology*. New York: The McGraw-Hill companies, Inc;2005.p1085-1107.
54. Gómez Casares MT, Jiménez-Velasco A, Buño I, Colomer D, Martínez López J. Estudios genéticos en la leucemia mieloide crónica: metodología e interpretación. In: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M, editors. *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica*. Badalona (Spain): Euromedice; 2014;17- 27.
55. Vargas de los Monteros MT, Ruiz Nuño C, Jiménez Velasco A. Pruebas especiales de monitorización del paciente con LMC. En: *Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica*. 2012. p 14-26.
56. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J*. 1845;64:313., 2014.
57. Baccarani M, Russo D, Rosti G, Martinelli G. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003;40(1):22–33.
58. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon- α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 2014;84(12):4064-4077

59. Alimena G, Morra E, Lazzarino M, Liberati AM, Montefusco E, Inverardi D et al. Interferon α as therapy for Ph-positive chronic myelogenous leukemia: a study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood*. 2012;72(2):642-647.
60. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, Keating MJ, Trujillo J, Gutterman J. Clinical investigation of human α -interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1987;69(5):1280-1288.
61. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 2017;337(4):223-229.
62. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, 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*. 2014;94(5):1517-1536.
63. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007;109(6):2303–2309
64. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival and safety with Imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α treatment. *Blood*. 2012;111(3):1039:1043.
65. Guilhot F, Druker B, Larson RA, Gathmann I, So C, Waltzman R et al. High rates of durable response are achieved with Imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of interferon and STI571 (IRIS) trial. *Haematologica*. 2013;94(12):1669-1675.

66. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent Imatinib mesylate. *Nat Med.* 2006;12(8):908-916.
67. Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following Imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia.* 2012;26(6):1189-1194.
68. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841-51
69. Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Lobo C et al. Efficacy and Safety of Nilotinib vs Imatinib in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 6-Year Follow-Up of ENESTnd. *Haematologica.* 2015;100:[abstract P228].
70. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN 107 and BMS-354825 against clinically relevant Imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005;65(11):4500-4505.
71. Condorelli F, Genazzani AA. Dasatinib: is it all in the dose? *Biodrugs.* 2010;24(3):157-163. 121. Nam S, Williams A, Vultur A, List A, Bhalla K, Smith D et al. Dasatinib (BMS-354825) inhibits Stat5 signaling associated with apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells
72. Ficha técnica Bosutinib: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136394/anx_136394_es.pdf
73. Hochhaus A, Cortes J, Kim D, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, et al. Efficacy and safety of Ponatinib in CP-CML patients by number of prior tyrosine kinase inhibitors: 4- year follow-up of the phase 2 PACE Trial. *Blood* 2015;126:40.

- 74.Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Jerald PR, Branford S, Hughes T et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):917-927.
- 75.Reyes j., Soledad *et al.* Perfil de metilación de genes supresores de tumores como factor pronóstico en pacientes con leucemia mieloide agudaint.j.morphol. vol.29 no.1 temuco mar. 2011<http://dx.doi.org/10.4067/s0717-95022011000100026>, 2011.
- 76.Puerta, José Manuel. Estudio clínico de la Leucemia Mieloide Crónica Filadelfia Positiva del adulto en Andalucía, España, 2017
- 77.Lisete M. Izquierdo Cano. Rituximab en leucemia linfocítica crónica en anemia hemolítica autoinmune. Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* v.26 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2012.
- 78.Edgardo Espinosa Martínez. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con mesilato de imatinib en pacientes resistentes o intolerantes al interferón a recombinante. Resultados preliminares *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* v.26 n.1 Ciudad de la Habana ene.-mar. 2010

XII. ANEXOS.

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2018	
Selección del tema	2018	Mayo
Búsqueda de referencias		Mayo
Elaboración del anteproyecto		Mayo
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Junio
Ejecución de las encuestas		Septiembre
Tabulación y análisis de la información		Septiembre
Redacción del informe		Octubre
Revisión del informe		Noviembre
Encuadernación		
Presentación		

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

FRECUENCIA DE DÉFICIT DE B12 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA QUE ASISTEN AL DEPARTAMENTO DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER OCTUBRE 2017 ABRIL 2018.

Edad: 17-25___ 26-35___ 36-45___ > 45___

Sexo: Masculino___ Femenino___

Ocupación: Estudiante___ Quehaceres domesticos___

Profesional___ Empleado___ Desempleado___ Pensionado___

Hábitos tóxicos: Café___ Tabaco___ Alcohol___ Sustancias prohibidas___

Hooka___

Estado civil: Casado___ Soltero___ Unión libre___ Vuido/a___ -

Comorbilidades: Hipertensión arterial (HTA) ___ Diabetes mellitus___

Insuficiencia cardiaca___ Otros___ Ninguno___

Tratamiento inicial: Durea___ Glivec___ Tasigna___ Liteda___ -

Tiempo de diagnóstico: 7 meses___ 1 año___ 2 años___ 3 años___ 4 años___ 5 años___ 6 años___ 7 años___

Fallo al tratamiento inicial: Si___ No___ -

Medicación posterior: Glivec___ Liteda___ Tasigna___ Ninguno___

Régimen alimenticio: Según expedientes___

Nivel sérico de vitamina B2: Según expedientes___

XII.3. Costos y recursos.

1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personas que participaron en el estudio 			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias)	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
Total			\$11,840.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XII.4. Evaluación

Sustentante:

Dr. Francisco Alberto Martínez

Asesores

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedaly Romero

Autoridades:

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia

Dr. John González

Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Dr. William Duke

Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____