

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

RESPUESTA AL IMATINIB A MEDIANO PLAZO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER
ROSA EMILIA SÁNCHEZ PÉREZ DE TAVARES, MARZO-AGOSTO, 2019



Trabajo de grado presentado por Lyann Dahiana Uribe Hughes y Vielka Ninoska
Soto Henríquez para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional, 2019

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	11
I. 1. Antecedentes	12
I.2. Justificación.....	17
II. Planteamiento del problema.....	18
III. Objetivos	19
III.1. General:.....	19
III.2. Específicos:	19
IV. Marco teórico	20
IV.1. Leucemia mieloide crónica.....	20
IV.1.1. Historia.....	20
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Etiología.....	21
IV.1.4. Fisiopatología.....	21
IV.1.5. Epidemiología	23
IV.1.6. Diagnóstico	24
IV.1.6.1. Clínico	24
IV.6.2. Laboratorio.....	26
IV.1.7. Diagnóstico diferencial	30
IV.1.8. Tratamiento.....	31
IV.1.9. Pronóstico y evolución	40
V. Operalización de las variables	42
VI. Materiales y métodos.....	44
VI.1. Tipo de estudio	44
VI.2. Área de estudio.....	44
VI.3. Universo.....	44
VI.4. Muestra.....	45

VI.5. Criterios.....	45
VI.5.1. De inclusión	45
VI.5.2. De exclusión	45
VII.6. Instrumento de recolección de datos	45
VII.7. Procedimiento	45
VII.8. Tabulación	46
VII.9. Análisis.....	46
VII.10. Consideraciones éticas	46
VIII. Resultados	48
IX. Discusión	56
X. Conclusión	58
XI. Referencias.....	60
XII. Anexos	65
XII.1. Cronograma	65
XII.2. Instrumento de recolección de datos	66
XII.3. Costos y recursos	68
XII.3.1. Humanos.....	68
XII.3.2. Equipos y materiales.....	68
XII.3.3. Información	68
XII.3.4. Económicos	69
XII.4. Evaluación	70

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme la oportunidad de lograr uno de mis más grandes sueños, por guiarme todos estos años en este gran recorrido, por rodearme de personas que de manera directa o indirecta aportaron para hacer mi sueño realidad, por darme fortaleza cada día y ser mi apoyo en los momentos de debilidad.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), mi alma mater, por haberme aceptado y abrirme las puertas para poder formarme como ente profesional.

A la Dra. Tamayra Cumba, nuestra asesora clínica, por brindarnos su tiempo y ayuda incondicional para que este proyecto fuera posible. Por darnos la iniciativa de ejecutar este hermoso proyecto. Por su gran dedicación, compromiso y entrega.

Al Dr. Rubén Darío Pimentel, por su disposición y entrega para que este proyecto quedara perfecto.

Gracias una vez más y pueden estar seguros que los conocimientos transmitidos, serán empleados en beneficio de la humanidad.

Lyann Dahiana Uribe Hughes

A Dios, por darme la oportunidad de estar hoy donde estoy, intercediendo siempre para que pueda lograr mis objetivos, por darme la fuerza en los momentos más difíciles para continuar adelante.

A mis padres Leonidas Antonio Soto y Fermina Henríquez, Por su amor, trabajo y sacrificio, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí, por cada día motivarme a ser mejor que el día anterior, por incentivar me siempre a dar lo mejor de mí y a nunca rendirme, sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

A mis Hermanos Vianka Soto y Carlos Antonio Soto gracias por acompañarme a lo largo del camino y siempre brindarme su apoyo, espero que este logro sea para ustedes un ejemplo de los sueños se hacen realidad cuando uno pone esfuerzo y dedicación para lograrlos.

A aquellas personas que se fueron antes de verme lograr este sueño, Mercedes Caminero y Oneida Ciriaco (E.P.D). Ambas fueron para mí como segundas madres y sé que donde se encuentran están orgullosas de hoy verme llegar a la meta.

A mi amiga y compañera de tesis Lyann Uribe, hemos librado juntas los momentos más difíciles de la carrera, y siempre he contado con tu apoyo, gracias por tu amistad sincera e incondicional.

A mis compañeras de rotación y amigas, Charina Díaz, Yubelis Brito, Elizabeth Herrera, Gibert Ferreras y Lorin Castillo. Fue increíble pasar estos últimos años de la carrera con ustedes cada día ayudándonos una a la otra a superar uno que otro obstáculo, de cada una de ustedes me llevo un aprendizaje diferente, que me ayudo a crecer en lo profesional pero sobretodo como persona, ustedes fueron parte importante de este proceso.

A Leticia Sena, Alexandra Ferreras, Elide Domínguez, Yeilisy Castillo, por brindarme su amistad y su apoyo a lo largo de estos años.

A la Dra. Tamayra Cumba por su apoyo incondicional para la realización de este proyecto y siempre sacar para nosotras un poco de su tiempo.

Al Dr. Rubén Darío Pimentel por siempre velar por la porque este proyecto quedara perfecto.

Vielka Ninoska Soto Henríquez

DEDICATORIA

A Juan Uribe y Denis Hughes, mis padres, contar con su ayuda y protección desde el minuto uno en que inicie la universidad han sido una de las cosas más inolvidables para mí. Gracias por su amor, por los valores y principios que me han inculcado, por sus valiosos consejos, por motivarme cada día a dar lo mejor de mí, por apoyarme desde siempre y haber confiado en mí en esta gran etapa que inicie hace unos años. Por ser mi soporte y sostén en esta hermosa travesía; simplemente gracias.

A Lexie Uribe, mi hermana, por ser mi soporte en mis largas horas de estudio y por siempre mostrar disposición para ayudarme en cualquier labor que tuviera que realizar.

A Wilfredo Hughes, por estar dispuesto a ayudar ante cualquier eventualidad y ser un gran colaborador.

A Vielka Soto, mi amiga y compañera de tesis, por tu gran apoyo a lo largo de la carrera. Gracias por brindarme tu verdadera y genuina amistad.

A Charina Díaz, Yubelis Brito, Lorin Castillo, Elizabeth Herrera y Gibert Ferreras, mis amigas y compañeras de rotación, haber compartido con ustedes años memorables de este grandioso recorrido fue un grato placer. Agradezco a Dios por haberlas puesto en mi camino y poder iniciar una hermosa amistad. Todos los momentos y experiencias que vivimos son inolvidables; ayudándonos mutuamente para afrontar las dificultades que se nos presentaban en el camino.

A Shantal Perdomo, Leticia Sena, Alexandra Ferreras, Edilania Reyes, Yeilisy Castillo y Elide Domínguez, por ofrecerme su amistad a lo largo de la carrera e instarme a seguir adelante.

Les dedico este trabajo a todas las personas que participaron en este proceso de mi formación académica y que aportaron de alguna manera para que mi sueño de ser doctora se convirtiera realidad.

Lyann Dahiana Uribe Hughes

A todas y cada una de las personas que pusieron su granito de arena para que este proyecto se hiciera realidad.

Vielka Ninoska Soto Henríquez

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la respuesta al tratamiento con imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica en el Instituto Nacional De Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares (INCART), se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal. Se incluyeron a pacientes con leucemia mieloide crónica gen BCR/ABL+ tratados con imatinib. Se les dio seguimiento mediante hemogramas y QT- PCR para evaluar la respuesta al tratamiento del imatinib, la respuesta hematológica y la respuesta molecular temprana; se utilizó un instrumento de recolección de datos el cual cuenta con variables demográficas tales como, edad, sexo, procedencia; y Variables de seguimiento terapéutico tales como, Hemograma, QT-PCR. Un 73.9 por ciento de los pacientes obtuvieron una respuesta hematológica completa, 17.4 por ciento respuesta hematológica parcial y un 8.7 por ciento nula. En cuanto a los resultados de la respuesta molecular un 26.1 por ciento obtuvo una respuesta molecular mayor, 26.1 por ciento respuesta molecular menor, 8.7 por ciento respuesta molecular mínima y 39.1 por ciento respuesta molecular nula. Según los criterios de la ENLA 2013 el 52.2 por ciento de los pacientes obtuvieron una respuesta óptima, 34.8 por ciento de los pacientes peligro y un 13.0 por ciento fallaron al tratamiento. Los efectos adversos de los pacientes tratados con imatinib fueron de un 30.4 por ciento, se presentaron efectos tales como epigastralgia en un 28.6 por ciento, cefalea 28.6 por ciento, rash cutáneo 28.6 por ciento fatiga 14.3 por ciento, calambres musculares 14.3 por ciento.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, Imatinib, respuesta molecular temprana, respuesta hematológica.

ABSTRACT

In order to determine the response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia at the Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares National Cancer Institute (INCART), an observational, descriptive, prospective and cross-sectional study was conducted. Patients with chronic myeloid leukemia BCR / ABL + gene treated with imatinib were included. They were followed by blood count and QT-PCR to evaluate the response to imatinib treatment, the hematological response and the early molecular response, a data collection instrument is used which has demographic variables such as age, sex, origin; and therapeutic follow-up variables such as, Hemogram, QT-PCR. 73.9 percent of the patients obtained a complete HR, a partial 17.4 percent and a null 8.7 percent. Regarding the results of the molecular response, 26.1 percent obtained a higher MR, 26.1 percent lower RM, 8.7 percent minimal RM and 39.1 percent null RM. According to the ENLA 2013 criteria, 52.2 percent of the patients obtained an optimal response, 34.8 percent of the patients, the danger and 13.0 percent, failed treatment. The adverse effects of patients treated with imatinib were only 30.4 percent, story effects such as epigastralgia were detected in 28.6 percent, headache 28.6 percent, skin rash 20.6 percent fatigue 14.3 percent, muscle cramps 14.3 percent.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Imatinib, early molecular response, hematological response.

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa entre el 7 y 15 % de las leucemias del adulto. Es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas en la que una translocación recíproca, t(9;22)(q34;q11), da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph) y crea un nuevo gen fusionado BCR-ABL. Este gen codifica para una proteína quimérica Bcr-Abl que presenta una actividad tirosina kinasa (TK) elevada, la que incrementa la supervivencia y proliferación de la célula e inhibe la apoptosis.¹

Entre los distintos tipos de neoplasias, la leucemia mieloide crónica (LMC) es una de las que han sido caracterizadas en mayor detalle. De hecho, fue el primer tipo de cáncer para el que se encontró un marcador genético el cromosoma Filadelfia y en la actualidad es uno de los que mejores resultados han arrojado en cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento. Esto último se debe, en gran medida, al reciente desarrollo de una serie de moléculas diseñadas específicamente para interferir con la biología de la enfermedad: los inhibidores de tirosin quinasa. El empleo de estas moléculas ha contribuido de manera muy significativa a nuestro entendimiento de la biología de esta enfermedad y ha revolucionado los esquemas de su tratamiento.²

Históricamente la LMC ha sido tratada con diferentes agentes, que van desde arsénico hasta trasplante de células hematopoyéticas, pasando por diversas sustancias químicas (busulfán, hidroxiurea, citarabina), biomoduladores (IFN- α , IFN α -PEG) y moléculas generadas por diseño (imatinib, nilotinib, dasatinib). Todas estas moléculas ejercen actividades específicas sobre las células hematopoyéticas y conducen a diversas respuestas clínicas y biológicas.³

Imatinib es el primer tratamiento enfocado en la proteína anormal derivada de la anomalía cromosómica adquirida que caracteriza a la LMC. Su mecanismo de acción innovador tiene como diana la tirosina quinasa Bcr-Abl, responsable de la proliferación de las células leucémicas.⁴

Esta enfermedad mieloproliferativa, sin un adecuado manejo terapéutico tiene una supervivencia media de 4 años. Afortunadamente en las últimas décadas, con el advenimiento de tratamientos blanco-moleculares como inhibidores de tirosina

Kinasa (ITK), el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, se ha logrado una ventaja significativa en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.⁵

I. 1. Antecedentes

En el año 2019, Zhang LQ, Zheng J, Chen ZP, Li SD, Ma J, Wu RH, realizaron un estudio titulado: Un análisis retrospectivo de la eficacia y seguridad de imatinib en niños con leucemia mieloide crónica durante la fase crónica. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica recién diagnosticada durante la fase crónica (CML-CP) en niños y analizar la diferencia de eficacia y seguridad entre el imatinib original importado (Gleevec) y el imatinib genérico doméstico (Xinwei). Se recopilaron datos clínicos de 35 niños con CML-CP recién diagnosticados en el Hospital de Niños de Beijing desde enero de 2014 hasta enero de 2018, de los cuales 15 casos se trataron con el imatinib original (grupo de medicamentos original) importado y 20 casos se trataron con pacientes domésticos genérico imatinib (grupo genérico de medicamentos).. Un total de 35 casos fueron tratados durante más de 3 meses, 31 casos fueron tratados durante más de 6 meses y 25 casos fueron tratados durante más de 12 meses. A los 3 meses, se obtuvo la respuesta citogenética principal en 15 (100%) casos en el grupo de medicamentos original y 16 (80%) casos en el grupo de medicamentos genéricos respectivamente. A los 6 meses, se obtuvo una respuesta citogenética completa en 12 (80%) casos en el grupo de fármacos original y en 10 (63%) casos en el grupo de fármacos genéricos. A los 12 meses, se obtuvo BCR-ABL (IS) \leq 0.1% en 11 (92%) casos en el grupo de medicamentos original y 10 (77%) casos en el grupo de medicamentos genéricos. La toxicidad hematológica ocurrió en 7 (20%) casos. Las reacciones adversas no hematológicas incluyen náuseas en 8 (23%) casos, dolor en 8 (23%) casos, edema en 6 (17%) casos, emesis en 2 (6%) casos, fiebre en 2 (6%) casos, debilidad en 1 (3%) caso, erupción en 1 (3%) caso. Las reacciones adversas fueron fáciles de controlar y no se produjeron muertes relacionadas con la toxicidad del fármaco. No hubo diferencias significativas en

las reacciones adversas entre el grupo de fármaco original y el grupo de fármaco genérico ($P > 0,05$). El imatinib tuvo una buena eficacia y seguridad en el tratamiento temprano de CML-CP recién diagnosticado en niños. La eficacia y seguridad de imatinib genérico es similar a la de imatinib importado.⁶

En el año 2017, Andreas Hochhaus, Richard A. Larson, François Guilhot, Jerald P. Radich, Susan Branford, Timothy P. Hughes, *et.al* realizaron un estudio titulado: Resultados a largo plazo del tratamiento con imatinib para la leucemia mieloide crónica. En este ensayo abierto y multicéntrico con diseño cruzado, se asignaron aleatoriamente a los pacientes con LMC recién diagnosticada en la fase crónica a recibir imatinib o interferón alfa más citarabina. Los análisis a largo plazo incluyeron la supervivencia general, la respuesta al tratamiento y los eventos adversos graves. Se inscribieron a 1106 pacientes en 177 centros en 16 países; 553 pacientes fueron asignados a cada grupo. Las características de los pacientes al inicio del estudio se informaron previamente y fueron similares entre los 3 grupos. La mediana de la duración del seguimiento fue de 10,9 años (rango, 0 a 11,7, incluido el seguimiento después de la interrupción del tratamiento del estudio). Dada la alta tasa de cruces entre pacientes que habían sido asignados aleatoriamente para recibir interferón alfa más citarabina (65.6%) y la corta duración de la terapia antes del cruce en estos pacientes (mediana, 0.8 años), el análisis actual se enfocó en pacientes que habían sido asignados aleatoriamente para recibir imatinib. Entre los pacientes en el grupo de imatinib, la tasa de supervivencia global estimada a los 10 años fue del 83,3%. Aproximadamente la mitad de los pacientes (48.3%) que habían sido asignados aleatoriamente a imatinib completaron el tratamiento del estudio con imatinib, y 82.8% tuvieron una respuesta citogenética completa. Los eventos adversos graves que los investigadores consideraron relacionados con el imatinib fueron poco frecuentes y con mayor frecuencia ocurrieron durante el primer año de tratamiento. Casi 11 años de seguimiento mostraron que la eficacia del imatinib persistió con el tiempo y que la administración a largo plazo de imatinib no se asoció con efectos tóxicos acumulativos o tardíos inaceptables.⁷

En el año 2018, Małgorzata Janeczko-Czarnecka, Maryna Krawczuk-Rybak, Irena Karpińska-Derda, Maciej Niedźwiecki, Katarzyna Musioł, Magdalena Ćwiklińska, *et.al*, realizaron un estudio en Polonia acerca de: Imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en niños y adolescentes es eficaz y bien tolerado: Informe del Grupo de estudio pediátrico polaco para el tratamiento de leucemias y linfomas. Se realizó un análisis retrospectivo a nivel nacional de los resultados de la terapia con imatinib en niños y adolescentes con LMC en Polonia. El grupo de estudio consistió en 57 pacientes (M = 35, F = 22) de 14 centros polacos de hematología y oncología pediátrica tratados en 2006-2016. La mayoría de los pacientes (n = 54) fueron diagnosticados en la fase crónica y solo 3 pacientes en la fase acelerada. De los 57 pacientes incluidos en el tratamiento, 40 pacientes continúan la terapia con imatinib, mientras que 17 completaron el tratamiento. Treinta y cinco pacientes continúan la terapia en centros pediátricos, y 3 pacientes en centros de adultos, con los que estamos en constante contacto, mientras que 2 pacientes se perdieron en el seguimiento luego de ser transferidos a centros para adultos. Entre los pacientes que completaron el tratamiento, 13 se sometieron a un TCMH (2 pacientes murieron debido a complicaciones del período posterior al trasplante) y 4 pacientes se cambiaron a TKI de segunda generación (dasatinib, n = 3; nilotinib, n = 1). Nuestros resultados confirman que la introducción de la terapia con TKI ha revolucionado el tratamiento de la LMC en la población pediátrica mediante el reemplazo del método anterior de tratamiento con HSCT y permitiendo un alto porcentaje de OS (96%) y SSC (81%). A pesar del entusiasmo inicial debido a los excelentes resultados de la terapia con TKI, hay más informes que confirman que el uso de imatinib no está exento de efectos secundarios graves. ⁸

En el año 2010, Hagop Kantarjian, Neil P. Shah, Andreas Hochhaus, Jorge Cortes, Sandip Shah, Manuel Ayala, *et.al*, realizaron un estudio titulado: Dasatinib versus Imatinib en la leucemia mieloide crónica en fase crónica de diagnóstico reciente. En un estudio multinacional, 519 pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada fueron asignados aleatoriamente para recibir dasatinib a una dosis de 100 mg una vez al día (259 pacientes) o imatinib a una

dosis de 400 mg una vez al día (260 pacientes). El punto final primario fue la respuesta citogenética completa a los 12 meses, confirmada en dos evaluaciones con al menos 28 días de diferencia. Los puntos finales secundarios, incluida la respuesta molecular principal, se analizaron a un nivel de significación de 0,0001 para ajustarse a las comparaciones múltiples. Después de un seguimiento mínimo de 12 meses, la tasa de respuesta citogenética completa confirmada fue mayor con dasatinib que con imatinib (77% frente a 66%), al igual que la tasa de respuesta citogenética completa observada en al menos un evaluación (83% vs. 72%). La tasa de respuesta molecular principal fue mayor con dasatinib que con imatinib (46% frente a 28%), y las respuestas se lograron en un tiempo más corto con dasatinib. La progresión a la fase acelerada o blástica de LMC ocurrió en 5 pacientes que estaban recibiendo dasatinib (1.9%) y en 9 pacientes que estaban recibiendo imatinib (3.5%). Los perfiles de seguridad de los dos tratamientos fueron similares. Dasatinib, administrado una vez al día, en comparación con imatinib, administrado una vez al día, indujo tasas significativamente más altas y más rápidas de respuesta citogenética completa y respuesta molecular importante. Dado que lograr la respuesta citogenética completa en 12 meses se ha asociado con una mejor supervivencia libre de progresión a largo plazo, dasatinib puede mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada.⁹

En el año 2019, Kizaki M, Takahashi N, Iriyama M, Okamoto S, Ono T, Usui N, *et al* realizaron un estudio titulado: Eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosin quinasa para la leucemia mieloide crónica recién diagnosticada durante un periodo de 5 años: resultados del registro japonés obtenido por el nuevo sistema TARGET. Se realizó un estudio observacional, multicéntrico que utiliza el nuevo sistema TARGET, en el que se evaluó la efectividad y seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica. Un total de 506 pacientes se inscribieron entre abril de 2010 y marzo de 2013. La mediana de edad fue de 56 años (rango 18-92); El 35% de los pacientes eran mujeres. Como tratamiento de primera línea, 139 (27.9%), 169 (33.9%) y 144 (28.9%) pacientes fueron tratados

con imatinib, nilotinib y dasatinib, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) a los cinco años fueron del 93,8% y el 94,5%, respectivamente. La curva de SG fue significativamente superior para los pacientes tratados con TKI de segunda generación que con imatinib ($P = 0,0068$) y una respuesta molecular temprana (RME) a los 3 meses ($\text{BCR-ABL1} < 10\%$) se detectó en 328 de 377 pacientes evaluados para respuesta molecular. La curva de PFS fue significativamente superior para los pacientes con EMR que sin ($P < 0,0001$). Aunque 12 pacientes experimentaron eventos adversos vasculares, no se observaron nuevos problemas de seguridad en pacientes con eventos adversos. Los resultados de este estudio observacional demostraron que el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de CML-CP con TKI da como resultado resultados satisfactorios y confiables.¹⁰

En el año 2018, Suttorp M, Schulze P, Glauche I, GÖhring G, Von Neuhoff N, *et al* realizaron un estudio titulado: Tratamiento de primera línea con imatinib en niños y adolescentes con leucemia mieloide crónica: resultados de un ensayo de fase III. Un total de 156 pacientes (rango de edad 1,3-18,0 años, mediana 13,2 años; 91 (58,3%) hombres) con LMC recién diagnosticada ($N = 146$ fase crónica, $N = 3$ fase acelerada, $N = 7$ fase blástica recibió imatinib por adelantado (300, 400, 500 mg / m^2 , respectivamente) en un ensayo prospectivo de fase III. La respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión, las causas del fracaso del tratamiento y los efectos secundarios se analizaron en 148 niños y adolescentes con datos completos. La tasa de supervivencia libre de eventos a los 18 meses para los pacientes en CML-CP (tiempo de seguimiento promedio de 25 meses, rango: 1-120) fue del 97% (IC 95%, 94.2-99.9%). De acuerdo con la respuesta hematológica completa de los criterios ELN de 2006 para el mes 3, la respuesta citogenética completa (CCyR) para el mes 12 y la respuesta molecular mayor (MMR) para el mes 18 se lograron en 98, 63 y 59% de los pacientes, respectivamente. Para el mes 36, El 86% de los pacientes lograron CCyR y el 74% logró MMR. Treinta y ocho pacientes (27%) experimentaron insuficiencia al imatinib debido a una respuesta insatisfactoria o intolerancia ($N = 9$. Este gran

ensayo pediátrico amplía y confirma los datos de series más pequeñas de que el imatinib de primera línea en niños es altamente efectivo.¹¹

Antecedentes nacionales

Luego de una exhaustiva búsqueda de revisión sistemática de base de datos no se encontró evidencia de estudios realizados en el país.

I.2. Justificación

La leucemia mieloide crónica es el síndrome mieloproliferativo más frecuente diagnosticado en la actualidad. La llegada de los inhibidores de la tirosin quinasa ha llega para revolucionar la línea de tratamiento de esta patología. El imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de primera generación que se administra por vía oral y es el fármaco de primera elección en el tratamiento de la LMC.

La introducción del Imatinib como inhibidor de tirosin quinasas (ITKs), en el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica (LMC), transformó, no solamente el abordaje terapéutico de la LMC, sino también la evolución misma de la enfermedad y la metodología necesaria para monitorear la respuesta al tratamiento.¹²

Permitió una Supervivencia esperada de hasta el 88% a los 5 años del diagnóstico en pacientes tratados en estadios tempranos de la enfermedad. El éxito depende del cumplimiento adecuado del tratamiento, y la interrupción del tratamiento generalmente conducirá a recurrencia de la enfermedad.¹³

Nuestro interés por realizar este estudio, es por el hecho de que sin un tratamiento optimo, los pacientes con leucemia mieloide crónica podrían perecer. La rigurosidad en la toma de este medicamento hace que se presente falla en el tratamiento por lo que es importante identificar todos estos factores en la población con diagnostico de leucemia mieloide crónica.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La introducción del *Gleevec* (Mesilato de Imatinib, Novartis) como inhibidor de tirosin quinasa (ITKs), en el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica (LMC), transformó, no solamente el abordaje terapéutico de la LMC, sino también la evolución misma de la enfermedad y la metodología necesaria para monitorear la respuesta al tratamiento.¹²

La terapia con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) tiene excelente eficacia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Desde su introducción a fines de la década del 90 ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. La expectativa de supervivencia global informada para los pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITK es superior al 90%.¹⁴

El tratamiento de elección en primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica es el imatinib en República Dominicana. La observación a largo plazo de los pacientes tratados con imatinib en primera línea ha permitido estimar que cerca del 40% presentan falla del tratamiento. Esta observación derivó en la necesidad de otras formas efectivas de tratamiento para esta población y en el desarrollo de los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación los cuales de forma inicial se utilizaron en la población que fallaba al tratamiento con imatinib. Con el reconocimiento de las altas tasas de respuesta y un perfil de seguridad aceptable, se han publicado diversos estudios que han mostrado el beneficio del tratamiento con estos agentes en primera línea.¹⁵

Ante esta problemática, nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuál es la respuesta al imatinib en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en el Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, Marzo- Agosto 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General:

1. Determinar la respuesta al tratamiento con imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, Marzo – Agosto 2019.

III.2. Específicos:

1. Determinar la respuesta al tratamiento con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica según:
 - A) Edad
 - B) Sexo
 - C) Procedencia
2. Determinar la utilidad de la prueba Q-PCR en el seguimiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica.
3. Determinar la respuesta hematológica del tratamiento con imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica.
4. Determinar la respuesta molecular temprana del tratamiento con imatinib en los pacientes con leucemia mieloide crónica.
5. Describir los efectos adversos del imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Leucemia mieloide crónica

IV.1.1. Historia

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, quien mencionó que se trataba de una enfermedad infecciosa que causaba hipertrofia en hígado y bazo, hasta provocar la muerte. Sin embargo, pocas semanas después, Rudolf Virchow publicó un caso similar en el que mencionaba que la enfermedad no era infecciosa y que implicaba un incremento en el número de células sanguíneas, por lo que acuñó el término de leucemia (del griego leucos, que significa célula blanca). En 1870, Neumann reconoció que las células leucémicas descritas se originaban en la médula ósea y casi cien años después, en 1960 Nowel y Hungerford describieron que en este padecimiento existía un cromosoma anormal que se presentaba en todos los casos de esta leucemia. No obstante, fue hasta el año 1973 que Janet Rowley describió que el cromosoma anormal era provocado por una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, dándosele el nombre de cromosoma Philadelphia.⁴

IV.1.2. Definición

La leucemia mieloide o mielógena crónica es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal originada en las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la existencia de una traslocación genética entre los cromosomas 22 y 9 (denominado cromosoma Filadelfia [Ph]). Esta traslocación resulta en un oncogén llamado BCR-ABL (*Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia*), que codifica una oncoproteína (p210 y más raramente, p190 y p230),² conocida como tirosina cinasa que activa una serie de vías de transducción de señales que afectan el crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas, donde se incrementa la proliferación, afecta la diferenciación y bloquea la apoptosis de las mismas.¹⁶

El sello distintivo de la leucemia mieloide crónica es el cromosoma Filadelfia [Ph], mismo que se encuentra en la mayoría de los pacientes. La fusión del

ARNm (b2a2 o b3a2) se traduce en una proteína quimérica de 210 kDa llamada p210 BCR/ABL. Las regiones del punto de interrupción de otras fusiones de genes en la leucemia, como PML/RARa son diferentes en mestizos mexicanos y latinoamericanos, en comparación con los caucásicos, y estas observaciones han conducido a especulaciones de la posible susceptibilidad regiones del punto de interrupción del gen BCR/ ABL en pacientes con PH1 (+) no son diferentes de los pacientes caucásicos.¹⁶

Las células BCR-ABL positivas son genéticamente inestables y son propensas a desarrollar anomalías genómicas múltiples y heterogéneas, que ocasionan la transformación del fenotipo leucémico de crónico a agudo y progresa de la fase crónica a las fases aceleradas y blástica.¹⁶

IV.1.3. Etiología

Su causa es desconocida. Puede aparecer tras la exposición a radiaciones ionizantes o a ciertos agentes químicos, y la idea de que su origen pueda ser multifactorial, fue planteada hace más de 20 años. Se piensa que alguna anomalía molecular adquirida pueda preceder a la translocación t (9;22). También tiene importancia la hipótesis de que la generación del gen de fusión BCR-ABL en la célula pluripotencial bajo condiciones de supervivencia inmunológica reducida, es suficiente para iniciar la expansión del clon que modula el comportamiento de la enfermedad.¹⁷

Se ha comprobado que el hábito de fumar acelera el paso hacia la crisis blástica, por tanto, tiene un efecto negativo sobre la supervivencia de la leucemia mieloide crónica.¹⁸

IV.1.4. Fisiopatología

El producto de fusión del material genético que resulta de la t (9;22) desempeña un papel esencial en la aparición de la LMC. Este nuevo gen quimérico es transcrito en un mRNA híbrido del BCR/ABL donde el exón 1 del ABL es sustituido por un número variable de exones 5' BCR. Se elaboran proteínas de fusión BCR/ABL, p210BCR-ABL, que contienen las regiones NH2-terminales del

BCR y las regiones COOH-terminales del ABL. Un punto raro de rotura que se observa dentro de la región 3' del gen BCR genera una proteína de fusión de 230 kDa, que es p230BCR/ ABL. Las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden causar in vitro la transformación maligna de las células progenitoras hematopoyéticas. Además, repoblando a ratones sometidos en dosis fatales de la radiación con células de la médula ósea infectadas con retrovirus portadores del gen que codifica la p210BCR-ABL se desarrolla un síndrome mieloproliferativo que es similar a la CML en 50 por ciento de los ratones. Los oligómeros antisentido específicos para las uniones BCR/ABL inhiben el crecimiento de las células leucémicas portadoras de la t (9; 22) sin que se altere la formación de colonias normales.¹⁸

Todavía no se conoce bien el mecanismo por el que la p210BCR-ABL favorece el paso del estado benigno a otro completamente maligno. En ocasiones, el RNA mensajero del gen BCR/ABL se detecta en individuos normales. Sin embargo, la unión de las secuencias del BCR a las del ABL da lugar a tres cambios funcionales que son esenciales: 1) la proteína ABL se convierte en una tirosin cinasa con actividad funcional permanente, la cual activa después cinasas situadas corriente abajo que impiden la apoptosis; 2) disminuye la actividad de unión de la ABL a los complejos proteína-DNA, y 3) se potencia la unión de la ABL a los microfilamentos de actina del citoesqueleto.¹⁸

Fase crónica

- Clínica: asintomático o sintomático (fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia, hepatomegalia)

- Sangre periférica: leucocitosis neutrofílica, con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos), Blastos 1-3 por ciento, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas (>450.000 x mm³), fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) ausente o disminuida, hiperuricemia, LDH aumentada.

- Medula ósea: hiper celularidad, disminución de tejido adiposo, hiperplasia de la serie leucopoyética, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos (< 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina en MO.

Fase Crónica Temprana: se considera fase crónica temprana (FCT) cuando han transcurrido menos de doce meses desde el diagnóstico y no ha recibido tratamiento con la excepción de Hidroxiurea.¹⁹

Fase acelerada

– Clínica: Fiebre, dolores óseos, sudores nocturnos Esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento Aumento del score FAL

– Sangre periférica: Anemia, trombocitopenia (20% Blastos 10% a 19% –
Médula Ósea: Hipercelular. Blastos 10 a 19 por ciento.¹⁹

Crisis blástica

– Sangre Periférica y/o Médula Ósea: Blastos mayor o igual a 20 por ciento en sangre periférica y/o médula ósea y/o proliferación de blastos extramedulares y/o Clusters de blastos en médula ósea definido por biopsia Pueden tener distintos fenotipos: fenotipo blástico (prevalencia).¹⁹

- Mieloide 60%
- Linfoide (mejor pronóstico) 25%
- Megacariocítico 10-15%
- Eritroide 1%
- Mixto 5%

IV.1.5. Epidemiología

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa entre el 7 y 15 por ciento de las leucemias del adulto.²⁰

La frecuencia de la LMC es baja en personas menores de 40 años, tendiendo a incrementarse exponencialmente con la edad. La edad media al momento del diagnóstico es de 60 años. No parece existir predisposición genética o geográfica para adquirir este padecimiento, aunque algunos autores lo han asociado con exposición a altas dosis de radiación ionizante.²

Predomina ligeramente en varones.¹⁷

IV.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia mieloide crónica comprende la correlación clínica y de laboratorio que demuestre la presencia de la alteración cromosómica y/o molecular.²¹

IV.1.6.1. Clínico

La fase crónica suele comenzar insidiosamente. Por eso algunos pacientes se diagnostican cuando, estando asintomáticos, se someten a pruebas de detección sistemática para conocer su estado de salud; otros pacientes se quejan de cansancio, malestar y pérdida de peso o tienen molestias causadas por el agrandamiento del bazo, como son la saciedad precoz y el dolor o la percepción de un abultamiento en el hipocondrio izquierdo. Son menos frecuentes las manifestaciones dependientes del trastorno funcional de los granulocitos o las plaquetas, como las infecciones, las trombosis o las hemorragias. En ocasiones, los pacientes presentan signos de leucostasis originados por la leucocitosis excesiva o a episodios de trombosis como enfermedad vasooclusiva, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, trombosis venosa, priapismo, trastornos visuales e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con leucemia mieloide crónica positiva para p230BCR/ ABL tienen un curso más benigno.²¹

El avance progresivo de la leucemia mieloide crónica se asocia a empeoramiento de los síntomas: la fiebre inexplicable, una pérdida de peso importante, la necesidad de dosis crecientes de los fármacos que dominan la enfermedad, los dolores óseos y articulares, las hemorragias, la trombosis y las infecciones marcan el paso hacia las fases acelerada o blástica de la enfermedad. Menos de 10 a 15 por ciento de los pacientes recién diagnosticados llegan al médico en la fase acelerada del proceso o con una fase blástica de novo de la leucemia mielógena crónica.²¹

Signos físicos

En la mayoría de los pacientes, el primer signo anormal que se encuentra en la exploración física al hacer el diagnóstico es una esplenomegalia mínima a

moderada; en ocasiones también hay ligera hepatomegalia. La persistencia de la esplenomegalia a pesar de un tratamiento continuo es un signo de aceleración de la enfermedad. Son poco frecuentes las adenopatías y las masas mieloides. ²¹

Cuadro 1:Fases de la LMC

	Crónica	Acelerada	Crisis Blastica
Clínica	Asintomático o sintomático (fatiga, anorexia, pérdida de peso, plenitud gástrica, esplenomegalia y hepatomegalia)	Fiebre dolores óseos, sudores nocturnos esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento aumento del score FAL	Fiebre dolores óseos, sudores nocturnos esplenomegalia progresiva resistente al tratamiento aumento del score FAL
Sangre periférica	Sangre periférica: leucocitosis neutrofilia con precursores mieloides (mielocitos y metamielocitos) Blastos de 1-3%, eosinofilia, basofilia. Plaquetas normales o aumentadas.	Anemia,trombocitopenia (<100x10 ³ /ul) o trombocitosis independiente del tratamiento,basofilia >20% blastos 10% a 19%.	Sangre periférica y/o medula ósea: blastos mayor o igual a 20% en sangre periférica y/o medula ósea y/ o proliferación de blastos extramedulares y/o cluters de blastos en medula ósea definido por biopsia
Medula ósea	Hiper celular, disminución del tejido adiposo, hiperplasia de la serie mieloide mieloide, aumento de la relación M/E (6-15/1), escasos blastos (<10% de la celularidad total. Citogenética solo con t(9;22) o FISH positivo BCR/ ABL	Hiper celular blastos 10% a 19% citogenética: t(9;22) o FISH positivo BCR/ABL y puede haber de evolución clonal, fibrosis de medula ósea	Fenotipo blasticos (prevalencia) -Mieloide 60%- linfoide(mejor pronóstico) 25% fenotipo blastico (prevalencia) - Mieloide 60% - Linfoide (mejor pronóstico) 25%

Fuente: J.L. Steegmann y colaboradores. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica

IV.6.2. Laboratorio

Cuadro 2: Estudio Inicial en el paciente con LMC

Historia clínica y examen físico	Prestar especial atención a posibles visceromegalias, y anotar constantes vitales básicas del paciente	Imprescindible
Hematimetría y recuento leucocitario diferencial	Imprescindible cuantificar el % de blastos, basofilos y eosinofilos en SP, para los estudios pronósticos	Imprescindible
Bioquímica general	Incluidos Calcio y Fosforo, LDH...	Imprescindible
Fosfatasa alcalina granulocítica	Diagnóstico diferencial con otros SMPC y reacciones leucemoides	No imprescindible
Aspirado de medula Ósea	Muy importante cuantificar El % de blastos en MO.	Imprescindible
Biopsia de medula ósea	Valorar el grado de fibrosis E infiltración leucémica.	Imprescindible Si recomendable
Análisis citogenético convencional	Valorar la presencia del cromosoma Ph y la posible existencia de alteraciones citogenéticas adicionales En la clona Ph + o –.	Imprescindible
Hibridación <i>in situ</i> Fluorescente	Útil en los casos de no tener cariotipo del diagnóstico, presencia de translocaciones crípticas o casos de delación del Cromosoma 9. Muestra de MO, SP o ambos.	Imprescindible
Estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real RQ-PCR	Estudio cualitativo cuantitativo Del transcrito <i>BCR-ABL</i> , que permite comparar el n. de copias en cada momento. Importante para diagnóstico de transcritos atípicos.	Imprescindible

Fuente: Pilar López, y colaboradores. Guía Andaluza de leucemia mieloide crónica

Datos hematológicos

En el momento del diagnóstico hay recuentos leucocitarios altos con distintos grados de inmadurez de la serie granulocítica. Por lo común hay <5% de blastos circulantes y <10 por ciento de blastos y promielocitos. Durante la evolución de los pacientes no tratados pueden observarse cambios cíclicos de los recuentos. Las plaquetas casi siempre están elevadas cuando se establece el diagnóstico y también hay anemia normocrómica y normocítica poco intensa. Es característico el descenso de la fosfatasa alcalina leucocitaria en las células de la LMC. Los niveles séricos de la vitamina B12 y de las proteínas de unión a la vitamina B12 suelen estar elevados. La función fagocitaria es normal en el momento del diagnóstico y sigue siéndolo durante la fase crónica. En las fases tardías del proceso se eleva la producción de histamina consecutivamente a la basofilia, y provoca la aparición de prurito, diarrea y rubefacción.¹⁸

Al hacer el diagnóstico, la celularidad medular de casi todos los pacientes de CML es abundante y está formada principalmente por elementos mieloides y megacariocitos; además, existe un cociente mieloide/eritroide muy anormal. El porcentaje de blastos medulares suele resultar normal o algo alto. En la médula ósea o en la sangre periférica puede haber basofilia, eosinofilia y monocitosis. Al principio es poco frecuente la fibrosis colágena de la médula, pero en cerca de 50 por ciento de los pacientes se encuentra una fibrosis importante cuando se determina cuantitativamente por tinción la reticulina.¹⁸

La aceleración de la enfermedad se caracteriza por la aparición de una anemia cada vez más intensa que no puede atribuirse a las hemorragias ni a los efectos de la quimioterapia, por una evolución clonal citogenética o por la presencia en la sangre o la médula de 10 a 20 por ciento de blastos, por una basofilia hemoperiférica o medular 20 por ciento, o por una cifra de plaquetas <100 000/ l. La crisis blástica se define como una leucemia aguda con una proporción 20 por ciento de blastos en sangre o médula. Pueden aparecer neutrófilos poco segmentados (anomalía de PelgerHuet). Las células blásticas pueden ser mieloides, linfoides, eritroides o indiferenciadas, según sus rasgos morfológicos,

citoquímicos e inmunitarios. Cerca de 50 por ciento de los casos son mieloides, 33 por ciento linfoides, 10 por ciento eritroides y los demás indiferenciados. ¹⁸

Datos cromosómicos

El rasgo citogenético característico de la CML y que se encuentra en 90 a 95% de los pacientes es la t (9:22) (q34; q11.2). Al principio, esta alteración se reconoció por la existencia de un cromosoma 22 acortado (22q-), el llamado cromosoma Filadelfia, cuya aparición se debe a la translocación recíproca 9:22. Algunos pacientes tienen translocaciones complejas (llamadas translocaciones variadas) que afectan a tres, cuatro o cinco cromosomas (por lo común incluidos los cromosomas 9 y 22). Sin embargo, las consecuencias moleculares de estos intercambios parecen ser similares a las que derivan de la típica t (9;22). Todos los pacientes deben tener manifestaciones de la translocación, detectadas por citogenética, FISH o técnicas moleculares, para hacer el diagnóstico de leucemia mielógena crónica.¹⁸

Citogenética. El estudio en pacientes con leucemia mieloide crónica se practica al momento del diagnóstico en muestras de médula ósea para determinar la presencia del cromosoma Philadelphia y clasificarla como Ph+ o Ph-; además permite evidenciar la aparición de anomalías citogenéticas clonales en células Ph+ en fases avanzadas de la LMC que se conocen como “*Mayor Route*”: trisomía 8, trisomía Ph, Iso 17, trisomía 19, ider. La delección del cromosoma 9 y translocaciones variantes no tienen valor pronóstico. ¹⁸

En algunos casos de LMC en tratamiento o en células Ph negativas alrededor de un 5-10 por ciento casos, pueden aparecer alteraciones cromosómicas las cuáles en ausencia de displasia no afectan el pronóstico, con excepción de anomalías del cromosoma 7.¹⁸

Hibridización in situ (FISH)

El estudio de FISH se realiza en células de SP o MO y consiste en hibridar secuencias específicas de ADN o ARN del BCR y ABL en preparaciones cromosómicas, extensiones celulares y cortes de tejido. Su ventaja sobre la

citogenética convencional básicamente es que se puede realizar tanto en núcleos en interfase como en metafase y que la sensibilidad es mayor, es muy útil para evaluar casos de pacientes Ph- y aquellos que hayan obtenido una respuesta citogenética completa en el tratamiento. ²¹

Con fines prácticos no recomendamos FISH debido a los altos costos y la falta de disponibilidad de la misma, además de que contamos con estudios de RT-PCR de gran sensibilidad.²¹

BCR/ABL cualitativo al diagnóstico

La detección molecular del gen de fusión BCR/ ABL en LMC tiene importancia diagnóstica, independientemente de la variante asociada. El valor pronóstico es trascendental en pacientes trasplantados. ²¹

Empleando técnicas de biología molecular convencional, mediante un termociclador de punto final, a partir de muestras de médula ósea o sangre periférica se separan los leucocitos y posteriormente se aísla el ARN total para luego realizar una retrotranscripción (RT-PCR) de ARN mensajero a ADN complementario. Este ADN complementario se hace reaccionar con primer o cebadores específicos en dos rondas de amplificación (PCR anidada) para cada una de las variantes de interés. La reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), permite obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN de interés. El BCR/ABL es luego evidenciado con una corrida electroforética del producto de amplificación empleando escaleras de peso molecular, controles conocidos y sustancias que permiten observar la proteína como el bromuro de etidio.²¹

Todo paciente con diagnóstico de LMC debe realizarse la determinación cuantitativa del oncogén BCR/ABL para monitorear el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa. Este estudio debe realizarse antes de iniciar tratamiento y repetirse cada tres (03) meses, aunque la tendencia actual es realizar el control cada seis (06) meses, siempre y cuando se trate de pacientes con alta adherencia al tratamiento y en condiciones estables, cuyos estudios seriados reflejen una respuesta molecular mayor. ²¹

Es importante considerar que en el momento del diagnóstico si existe una elevada cuenta de glóbulos blancos condiciona la inhibición de la PCR, y aun cuando es posible realizar una dilución de la muestra el resultado estará subestimado y muchas veces no se reportará un valor numérico, sino la positividad al visualizar la amplificación de la curva de BCR/ABL. De igual forma, la amplificación del gen control ABL pudiera no ser eficiente en el momento diagnóstico de la enfermedad, conduciendo a la invalidación de la prueba y se requiere repetir el estudio en otro momento. Las variantes P190 y P230 no se evalúan con esta metodología.²¹

Reporte del RQ- PCR

1. Se expresará en % estandarizado (IS) y se reporta los límites esperados para RMM. Solo se puede aplicar para pacientes con BCR/ABL p210
2. Se define RMM: RQ estandarizado (IS) es $\leq 0,1\%$ o cuando hay una reducción de 3 log. Una RMM se asocia a una muy baja probabilidad de progresión.
3. El principal interés del estudio cuantitativo es observar la obtención y mantenimiento de una respuesta molecular óptima y la detección de un aumento del transcrito, lo cual siempre antecede a la pérdida de respuesta citogenética en pacientes que desarrollan falla. ²¹

IV.1.7. Diagnóstico diferencial

1. Otras neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas-mieloproliferativas.
2. Reacción leucemoide: infecciones (leucocitosis hasta 100 000/ μ l), sobre todo en neumonía bacteriana, meningitis, difteria, tuberculosis, infecciones fúngicas.
3. Otras neoplasias que producen factores de crecimiento de los granulocitos como el cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, melanoma, linfoma Hodgkin.
4. Otros procesos (leucocitosis hasta 30 000-40 000/ μ l) como necrosis tisular, infarto de miocardio, miositis, hemorragia aguda, terapia con glucocorticoides, g-csf o gm-csf. ²²

IV.1.8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide crónica es inducir remisiones citogenéticas y moleculares.

Evolución del tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)

El primer tratamiento para la LMC fue la solución de Fowler, que contenía trióxido de arsénico al 1% y se utilizó de forma intermitente a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX para controlar la fiebre, reducir la cantidad de leucocitos, reducir el tamaño del bazo, aliviar el prurito y reducir el grado de anemia. Tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen, en 1895, la radioterapia se incorporó al tratamiento de la LMC y se utilizó principalmente para aliviar los síntomas causados por la esplenomegalia, con una mejoría de los parámetros hematológicos y el estado general de salud del paciente. Posteriormente, con el desarrollo de la quimioterapia, busulfán e hidroxiurea se convirtieron en las principales opciones terapéuticas entre 1950 y 1980. Si bien estos fármacos efectivamente podían controlar el recuento de leucocitos, no eran capaces de erradicar la clona leucémica o alterar el curso de la enfermedad de forma significativa.²

El surgimiento del interferón α (IFN- α), en la década de 1980, supuso un gran avance en el tratamiento de la LMC, ya que este fármaco pudo inducir remisiones hematológicas y citogenéticas, así como mejores tasas de supervivencia, comparado con busulfán e hidroxiurea. El uso de IFN- α representó, por primera vez, la posibilidad de inhibir la clona maligna, representada por la eliminación de células con el cromosoma Ph. El IFN- α también tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos, y fue el primer agente en inducir respuestas citogenéticas completas (RCC) en el 20-25% de los pacientes. No obstante, el uso de IFN- α fue mal tolerado en muchos pacientes debido a los constantes y en ocasiones graves efectos secundarios.²

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH) se desarrolló en paralelo al tratamiento farmacológico a finales de 1970 y con él, se llegó a tasas de supervivencia libre de enfermedad del 50% en los pacientes, demostrando un potencial curativo para la leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, el

trasplante es aplicable solo en una fracción de pacientes debido a la alta mortalidad y morbilidad relacionadas con la falta de un donador compatible y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero.²

Primera generación de inhibidores de tirosin cinasa

Imatinib

El conocimiento del papel que juega BCR-ABL en la LMC permitió el desarrollo de fármacos diseñados para bloquear, de manera específica, la entrada del trifosfato de adenosina (ATP) en el sitio catalítico de la molécula e inhibir la fosforilación de sus respectivos sustratos. Dichos fármacos son capaces de inducir respuestas hematológicas completas (RHC; reducción en los niveles de leucocitos a menos de 10,000 cel/mm³); respuestas citogenéticas (incluidas la respuesta citogenética parcial (RCP), definida como el 1-35% de metafases Ph+ en médula ósea; y la RCC, definida como el 0% de metafases Ph+ en médula ósea) e incluso remisiones moleculares mayores (RMM; reducción de los niveles de BCR-ABL en, al menos, tres unidades logarítmicas) y remisiones moleculares completas (RMC; ausencia de BCR-ABL, demostrada por RT-PCR en tiempo real) en la mayoría de los pacientes.²

El primer agente inhibidor de BCR-ABL fue mesilato de imatinib (STI571; Glivec, Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, Basel Switzerland), un inhibidor selectivo de la cinasa de tirosina de ABL y su derivado, la proteína quimérica BCR-ABL, así como de las cinasas KIT y PDGFR. Como se ha mencionado, imatinib actúa a través de la inhibición competitiva del sitio de unión a ATP y bloquea selectivamente la proteína quimérica BCR-ABL. En un estudio en fase II de dosis ascendente, imatinib indujo respuestas sustanciales y duraderas con mínima toxicidad, a dosis diarias de 300 mg y superiores, en casi todos los pacientes con LMC crónica, incluyendo pacientes con evidencia de fase acelerada de la enfermedad. Imatinib también mostró una actividad clínicamente relevante en pacientes con crisis blástica.²

El estudio internacional aleatorizado de interferón versus STI571, demostró la superioridad de imatinib sobre IFN- α más citarabina (el tratamiento farmacológico considerado como el estándar de oro hasta ese momento) en pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica, y condujo a su aprobación como tratamiento de primera línea. Después de siete años, la tasa de RCC fue del 82 por ciento para pacientes tratados por primera vez con imatinib, la supervivencia libre de eventos fue del 81 por ciento y la tasa de supervivencia libre de progresión hacia la fase acelerada o crisis blástica fue del 93 por ciento. La supervivencia global de los pacientes tratados con este fármaco fue del 86 por ciento. ²

Basándose en los resultados obtenidos durante los primeros ensayos clínicos, en mayo de 2001 imatinib recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) de EE.UU. para su uso clínico en pacientes con LMC que presentaran el cromosoma Ph. ²

Indicaciones terapéuticas

Imatinib está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph + en crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica con reordenación de FIP1L1-PDGFR α .²³

Absorción

Después de la administración oral es rápidamente absorbido del intestino por su rápida disolución en pH ácido > 97%. Se aconseja su ingesta con leche o agua para reducir efectos gastrointestinales:

- En general, es bien tolerado.
- Máxima concentración plasmática: 1.9 $\mu\text{g/mL}$ lograda después de 2-4 h.
- A las dosis habituales, la concentración media se mantiene estable en poco más de 1,000 ng/mL después de 24 h.
- Biodisponibilidad no afectada por los alimentos.²⁴

Resistencia a imatinib

Sin lugar a dudas, imatinib produjo un cambio radical en el tratamiento de la LMC Ph+, mejorando la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.²

La intolerancia a imatinib se ha manejado variando las dosis, pero la resistencia ha resultado ser mucho más compleja y ha requerido el empleo de distintos enfoques para su tratamiento. Existen dos tipos de resistencia a imatinib: resistencia primaria, observada en menos del 10 por ciento de los casos y definida como el fracaso para lograr una RHC a los tres meses o una RCC a los 12 meses; y resistencia secundaria, que se define por la pérdida de la respuesta obtenida inicialmente y ocurre comúnmente en la fase acelerada (40-50 por ciento) y en la crisis blástica (80%). La causa más común de resistencia a imatinib es la presencia de mutaciones que afectan a los puntos de contacto entre el fármaco y el dominio de cinasa en BCR-ABL. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones, que afecta a aproximadamente 70 aminoácidos y tienen diferentes grados de relevancia clínica. Estudios in vitro han demostrado que la mutación T315I (en ella la cadena lateral de isoleucina no forma un enlace de hidrógeno y, por medio de un impedimento estérico, evita la unión del fármaco) es la que confiere los niveles más altos de resistencia a imatinib.²

Es importante recalcar que las mutaciones en BCR-ABL no son causadas por imatinib; en realidad, dichas mutaciones se presentan durante el desarrollo de la leucemia, antes de que el fármaco sea aplicado. ²

Otro mecanismo de resistencia que ha sido descrito es la sobreexpresión de BCR-ABL por amplificación génica. Este evento aumenta la cantidad de proteína BCR-ABL, por lo que la dosis terapéutica del fármaco se hace insuficiente, ya que no es capaz de inhibir al 100 por ciento la actividad enzimática de la proteína quimérica. ²

Tipos de respuesta que debe tener cada paciente

Se considera una falla en la respuesta si a los tres meses no hay respuesta hematológica completa o si a los seis meses el paciente no ha alcanzado una respuesta citogenética completa. O a los 12 meses que no haya alcanzado una respuesta citogenética parcial, o que a los 18 meses no haya alcanzado una respuesta citogenética completa, o que en cualquier momento el paciente luego de haber obtenido una respuesta hematológica y/o citogenética completa haya disminuido su respuesta. También se considera pérdida de la respuesta en cualquier momento la aparición de mutaciones con baja sensibilidad a Imatinib. ²⁵

Tendrán respuesta subóptima los pacientes que no hayan alcanzado a los tres meses una respuesta hematológica completa, o que a los seis meses no hayan alcanzado una respuesta citogenética parcial o que a los 12 meses no hayan alcanzado una respuesta citogenética completa, o que a los 12 meses no hayan alcanzado una respuesta molecular mayor, o que en cualquier momento se encuentren anomalías clonales en células Cromosoma Filadelfia positivo. ²⁵

Segunda generación de inhibidores de tirosin cinasa

Los inconvenientes asociados a la resistencia a imatinib evidenciaron la necesidad de desarrollar fármacos capaces de actuar con mayor potencia e incluso sobre algunas de las mutaciones descritas, así como sobre vías de señalización alterna, activada por BCR-ABL. Dichos fármacos fueron denominados inhibidores de tirosin cinasa de segunda generación. ²

Dasatinib

Dasatinib (BMS-354825; Sprycel, Bristol-Myers Squibb) es considerado un doble inhibidor, ya que actúa sobre BCR-ABL y la familia de cinasas SRC no acopladas a receptor. Estudios in vitro han demostrado que dasatinib es 325 veces más potente que imatinib y tiene actividad frente a 14 de 15 mutaciones resistentes a imatinib; sin embargo, carece de actividad ante la mutación T315I35. Otras cinasas inhibidas por dasatinib incluyen el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el receptor c-KIT, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Además, la capacidad de dasatinib para inhibir otro tipo de cinasas, como Lyn de la familia SRC, es de particular importancia clínica, ya que estas pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de resistencia a imatinib. En el estudio clínico en fase III DASISION (*Dasatinib vs Imatinib study in treatment-naive CML patients*) se evaluó la eficacia y seguridad de dasatinib en dosis de 100 mg (259 pacientes) o de 400 mg (260 pacientes) como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC en fase crónica. Dasatinib mostró mayor eficacia que imatinib a los 12 meses, con el 83% de pacientes en RCC, frente al 72 por ciento en imatinib. La respuesta molecular mayor a los 12 meses se presentó en el 46 por ciento de los pacientes tratados con dasatinib, frente al 28 por ciento de los pacientes del grupo de imatinib.²

Dasatinib fue aprobado en 2006 por la FDA en dosis de 100 mg diarios para pacientes con LMC en fase crónica y 70 mg dos veces al día para pacientes en fase acelerada o crisis blástica.²

El dasatinib está indicado como tratamiento para pacientes con LMC en cualquiera de sus fases que sean resistentes o intolerantes a tratamiento de primera línea. Con éste se puede llegar a obtener una respuesta hematológica completa en la fase crónica del 90 por ciento, en fase acelerada puede llegar al 33 por ciento y la respuesta citogenética completa al 32 por ciento. En la fase blástica mieloide la respuesta hematológica completa puede ser del 24 por ciento y la respuesta citogenética completa del 27 por ciento.²³

Nilotinib

Nilotinib (AMN107, Tassigna; Novartis, Basel, Switzerland) presenta una potencia y selectividad 30 veces mayor que imatinib. Al igual que dasatinib, tiene la capacidad de inhibir un amplio rango de mutaciones presentes en BCR-ABL, con la excepción de la mutación T315I. Además, es activo contra otras cinasas como KIT, PDGFR y EphR40.²

En 2007, nilotinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ resistentes o intolerantes a imatinib. En 2010 fue aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica.²

Inhibidores de tirosin cinasa de tercera generación

Bosutinib

Bosutinib (SKI-606, Wyeth), al igual que dasatinib, es un inhibidor dual de SRC y BCR-ABL, y un potente agente antiproliferativo y proapoptótico en células de LMC.²

En 2012, bosutinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes intolerantes o resistentes a imatinib, dasatinib o nilotinib.²

Ponatinib

Ponatinib (conocido también como AP24534, Ariad Pharmaceuticals, Cambridge, MA) es el primer inhibidor de tirosin cinasa efectivo contra la mutación T315I.²

El 14 de diciembre de 2012, la FDA aprobó el uso de ponatinib para el tratamiento de pacientes adultos con fase crónica, fase acelerada o fase blástica de leucemia mieloide crónica (LMC) con la mutación T315I.²

En el paciente tratado con un ITK, se definen tres tipos de respuestas:

Respuesta hematológica

- Recuento de leucocitos < 10x10⁹/L.
- Basófilos < 5%.

- Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario.
- Recuento de plaquetas < a 450x10⁹/L.
- Bazo no palpable.

Respuesta citogenética

- Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ > 95%.
- Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%.
- Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%.
- Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%.
- Completa (RCC): metafases Ph+ 0%.

Respuesta molecular

- Mayor (RMM): cociente de *BCR-ABL* respecto a *ABL* es $\leq 0,1\%$ en la escala internacional.
- Completa (RMC): transcritos de mRNA de *BCR-ABL* no detectables en dos muestras sanguíneas consecutivas de calidad adecuada, mediante PCR cuantitativa a tiempo real y PCR anidada.

Actualmente, correspondería a la reducción logarítmica de 4.0 (RM4.0), 4.5 (RM4.5) o 5 log (RM 5.0), que correspondería a una tasa de *BCR-ABL* $\leq 0,01\%$, $\leq 0,0032\%$ o $\leq 0,001\%$ respectivamente en la escala internacional.¹⁹

Estos tipos de respuestas condicionan nuestra conducta a seguir en función de la consecución de las mismas en los tiempos establecidos, de modo que se definen:

- Respuesta óptima: la respuesta se considera óptima cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser adecuada.
- Respuesta subóptima: significa que, si bien el paciente puede seguir beneficiándose del tratamiento con el inhibidor de tirosin cinasa a la dosis actual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como sería de desear. Se trata en realidad de una situación transitoria

hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso. Sin embargo, al desconocerse en qué sentido evolucionara la respuesta actual del paciente, es aconsejable introducir un cambio en el tratamiento.

Tipo de respuestas al tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa (ITK)

En las recientes guías de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) de 2012 y NCCN en su versión v32013, el término de respuesta subóptima ha quedado reemplazado por el de alarma o *warning*, lo que compromete a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues este se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento.¹⁹

Fallo o fracaso: Implica que continuar administrando el fármaco a la dosis actual no es adecuado para el paciente, por lo que debe plantearse cambiar de tratamiento. La alternativa será en la mayoría de los pacientes el cambio a un inhibidor de segunda generación (o al inhibidor de tirosin cinasa de 2 generación alternativa en los casos de inicio de tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa de 2 generación en 1 línea) o, en casos seleccionados (como la resistencia asociada a la mutación T315I), el trasplante alogénico.¹⁹

Signos de alarma, alerta o *warnings*: La presencia de estos signos indica que el ITK, administrado a la dosis convencional, podría no proporcionar una respuesta adecuada, lo que obliga a hacer un seguimiento más atento de lo habitual.¹⁹

Cuadro 3: Criterios de respuesta a los ITK según la ENLA 2013

Tiempo	Optima	Peligro	Falla
3 meses	BCR/ABL $\leq 10\%$ y RCP (Ph $< 35\%$)	BCR/ABL $> 10\%$ y Ph 36-95%	No RHC y/o Ph+ $> 95\%$
6 meses	BCR/ABL $< 1\%$ y RCC (Ph 0%)	BCR/ABL 1-10% y Ph 1-35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ y/o Ph+ $> 35\%$
12 meses	BCR/ABL No detectable (RCM)	BCR/ABL 0,1-1% y Ph $> 0\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ y/o Ph+ > 0
Cualquier momento	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	Aparición de nuevas alteraciones clonales en Citogenética/Ph- (-7,7 q-)	Perdida de RHC Perdida de RCyC Perdida confirmada de RMM

Fuente: J.L. Steegmann y colaboradores. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica

IV.1.9. Pronóstico y evolución

El pronóstico clínico de personas con CML es variable. Antes de contar con el mesilato de imatinib, se calculaba que 10 por ciento de los enfermos morirían antes de los 24 meses y 20 por ciento cada año después de este lapso, y la mediana de supervivencia era alrededor de cuatro años. Por esa razón, se han creado modelos pronósticos que identifican diferentes grupos de riesgo en CML. Los sistemas de estadificación más usados se han obtenido de análisis multifactoriales de pronóstico. El índice Sokal identificó el porcentaje de blastos circulantes, el tamaño del bazo, el número de plaquetas y la evolución clonal citogenética y la edad, como los indicadores pronósticos más importantes. Este sistema se basó en pacientes tratados por quimioterapia. El sistema Hasford se

creó con datos de enfermos tratados con interferón alfa. En él se identificó a la edad, el tamaño del bazo, el porcentaje de blastos circulantes, el número de plaquetas y el porcentaje de eosinófilos y basófilos como los indicadores pronósticos más importantes. El segundo sistema difiere del primero porque no toma en consideración la evolución clonal e incorpora el porcentaje de eosinófilos y basófilos. El sistema Hasford, después de aplicarlo a un conjunto de datos de 272 enfermos tratados con interferón alfa (IFN-), fue más potente que la puntuación Sokal para pronosticar el lapso de supervivencia; identificó a un número mayor de sujetos de bajo riesgo, pero dejó sólo una cantidad pequeña de casos dentro del grupo de alto riesgo. El sistema Hasford no ha sido validado en individuos a quienes se efectuará trasplante. Sin embargo, los resultados preliminares sugieren que es aplicable a pacientes tratados con imatinib.¹⁸

V. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Leucemia mieloide crónica	Neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal originada en las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la existencia de una translocación genética entre los cromosomas 22 y 9	- Hematimetría y recuento leucocitario diferencial -Biopsia de Medula Ósea -Aspirado de medula Ósea. -Análisis citogenético Convencional - Hibridación <i>in situ</i> Fluorescente	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	-Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	-Femenino -Masculino	Nominal
Procedencia	Origen del paciente	-Provincia -Municipio -Sector	Nominal
Q-pcr a corto plazo	Es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ácido desoxirribonucleico	-Optima (BCR/ABL $\leq 10\%$ y RCP (Ph $< 35\%$) -Peligro (BCR/ABL $> 10\%$) y (Ph 36-95%) -Falla No RHC y/o Ph+ $> 95\%$	De razón
Respuesta del Imatinib	Es una molécula que inhibe la actividad tirosina cinasa de las proteínas BCR-ABL, c-kit y PDGFR impidiendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis celular	-Resultados de la prueba q-pcr.	De razón

Respuesta hematológica	Los hemogramas vuelven a los niveles normales, no hay células blancas inmaduras en la sangre.	-Glóbulos blancos -Glóbulos rojos -Hematocrito -Plaquetas	Nominal
Respuesta molecular temprana a mediano plazo	Significa que hay 10% o menos de gen BCR-ABL en su sangre 6 meses de tratamiento.	-Optimo BCR/ABL <1% y RCC (Ph 0%) -Peligro BCR/ABL 1-10% y Ph 1-35% -Falla BCR-ABL1 >10% y/o Ph+ >35%	De razón
Efecto adversos del imatinib	Signos y/o síntomas no deseados de un fármaco.	-Náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, erupciones cutáneas, neutropenia, trombocitopenia.	Nominal

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal; con el objetivo de determinar la respuesta al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, Marzo-Agosto 2019. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

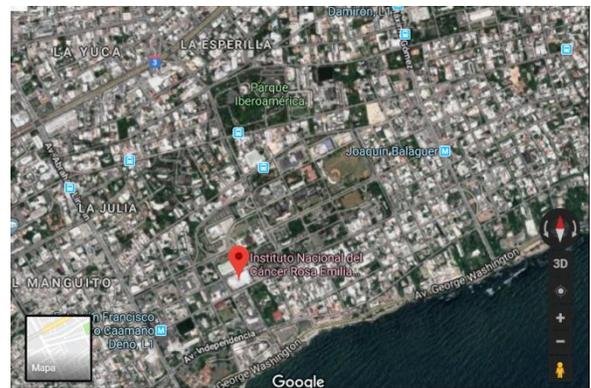
VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) ubicado en la Ave. Dr. Bernardo Correa y Cidrón # 3, zona universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al norte, por la calle José Dolores Alfonseca; al sur, por la calle Ave. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al este, por la ave. Santo Tomás de Aquino y al oeste, por la calle Rafael A. Sánchez Ravelo. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).

Mapa cartográfico



Vista aérea



VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por los pacientes que acudieron a consulta de onco-hematología del Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC).

VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 23 pacientes que utilizan Imatinib y se realizan la prueba QT-PCR y hemogramas.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Pacientes con leucemia mieloide crónica con gen BCR/ABL+ tratados con imatinib.
2. Pacientes de ambos sexos.
3. No se discriminará edad.
4. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

VI.5.2. De exclusión

1. Barrera del idioma.
2. Pacientes que no acudan a la consulta periódicamente.
3. Pacientes con incapacidad para comunicarse.
4. Negarse a participar en el estudio.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos, se elaboró un formulario diseñado por sus sustentantes con ayuda de sus asesores el cual cuenta con variables demográficas tales como, edad, sexo, procedencia; y Variables de seguimiento terapéutico tales como, Hemograma, QT-PCR. (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

Luego de la aprobación del anteproyecto por parte de la unidad de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), se solicitó autorización en el Instituto Nacional de Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART). Luego de obtenidos los permisos correspondientes por el departamento de enseñanza, se

seleccionaron a los participantes en el área de consulta externa en los 5 consultorios de onco-hematología, en los días laborables, de lunes a viernes en horario matutino y vespertino, durante el periodo correspondiente. Una vez fueron seleccionados los pacientes, se inicia el proceso del consentimiento informado; una vez obtenido este, se procedió a evaluar a los pacientes con leucemia mieloide crónica en la consulta de onco-hematología. Se les dio seguimiento mediante hemogramas y QT- PCR para evaluar la respuesta al tratamiento del imatinib, la respuesta hematológica y la respuesta molecular temprana. La fecha de recolección de datos tuvo lugar en el periodo Marzo –Agosto 2019.

VII.8. Tabulación

Los datos obtenidos en el estudio fueron revisados y procesados en Microsoft Excel.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección fueron transferidos a una tabla en Excel para su análisis en frecuencia simple.

VII.10. Consideraciones éticas

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki²⁶ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).²⁷ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de ética del (INCART) cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por las investigadoras. Todos los informantes identificados durante

esta etapa fueron 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 expedientes clínicos 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 de la presente tesis, tomada en otras autoras, fue justificada por su llamada correspondiente.

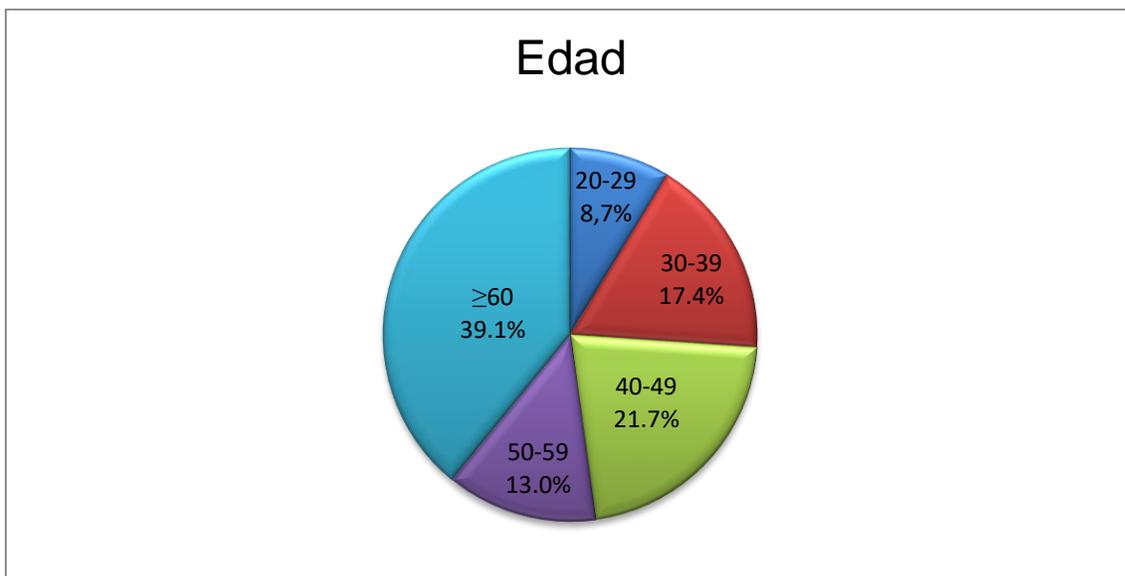
VIII. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según la edad. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Rango de edad (años)	Frecuencia	%
20-29	2	8.7
30-39	4	17.4
40-49	5	21.7
50-59	3	13.0
≥60	9	39.1
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta- Entrevista.

Grafico 1. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según la edad. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según el sexo. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	7	30.4
Femenino	16	69.6
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta - Entrevista

Grafico 2. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según el sexo. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según la procedencia. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Procedencia	Frecuencia	%
San Cristóbal	2	8.7
Santo Domingo	13	56.5
Bani	1	4.3
Bonao	1	4.3
San Pedro de Macorís	1	4.3
Santiago	1	4.3
Hermanas Mirabal	1	4.3
Neyba	1	4.3
Moca	1	4.3
La Romana	1	4.3
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta -Entrevista

Gráfico 3. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica por procedencia. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



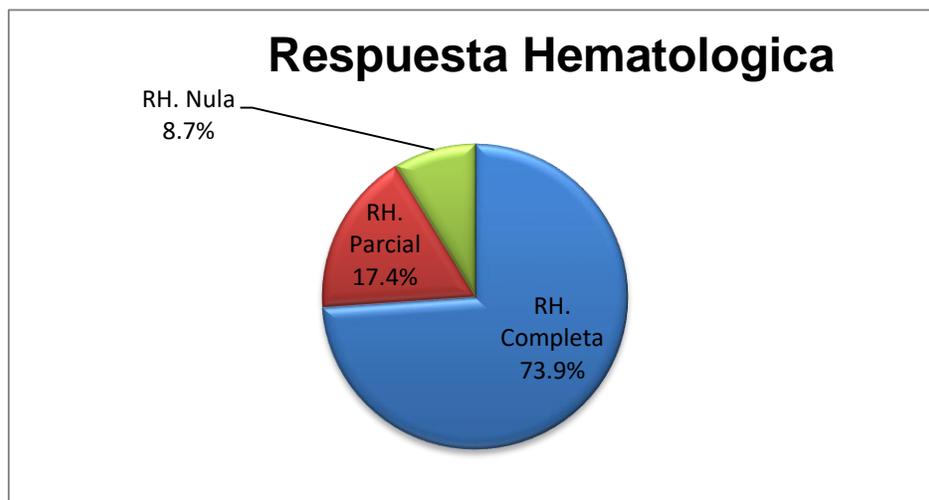
Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Respuesta hematológica al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Respuesta Hematológica	Frecuencia	%
RH. Completa	17	73.9
RH. Parcial	4	17.4
RH. Nula	2	8.7
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta – Entrevista

Grafico 4. Respuesta hematológica al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



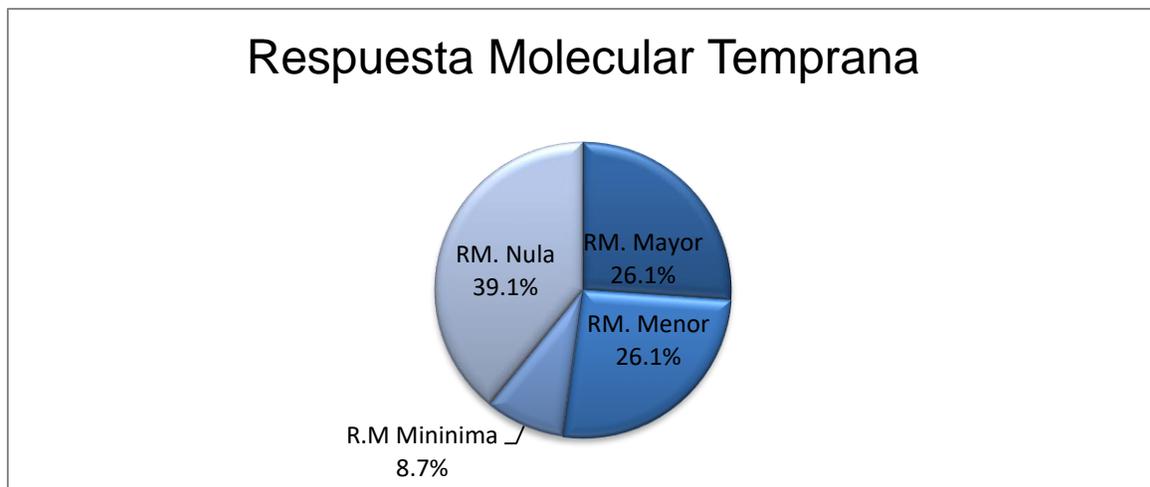
Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Respuesta molecular temprana de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Respuesta Molecular	Frecuencia	%
RM. Mayor	6	26.1
RM. Menor	6	26.1
RM. Mínima	2	8.7
RM. Nula	9	39.1
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta - Entrevista

Grafico 5. Respuesta molecular temprana al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



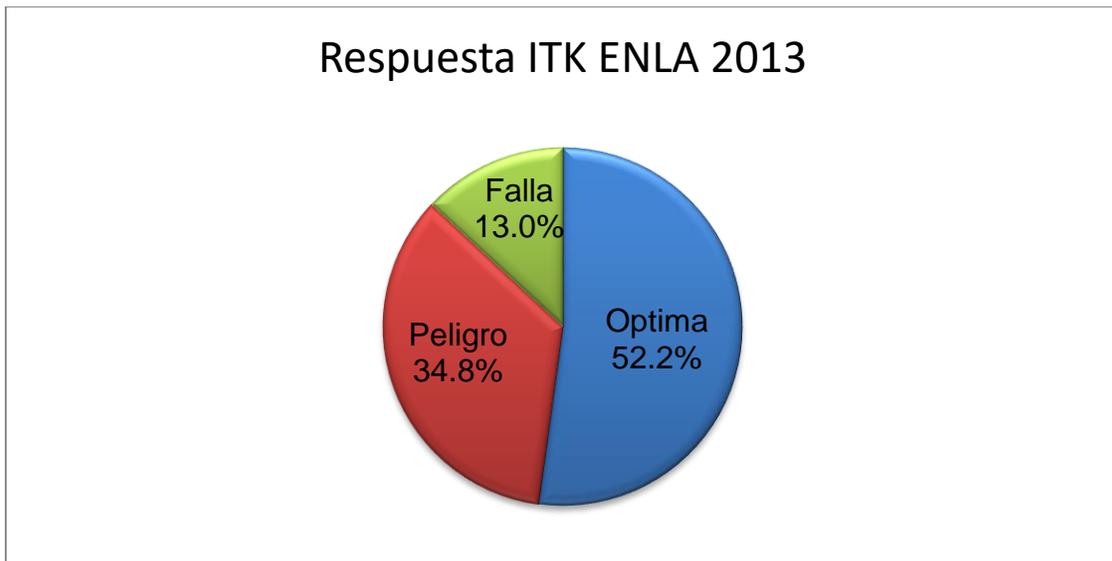
Fuente: Tabla 5

Tabla 6. Respuesta ITK al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

	Frecuencia	%
Optima	12	52.2
Peligro	8	34.8
Falla	3	13.0
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta – Entrevista

Grafico 6



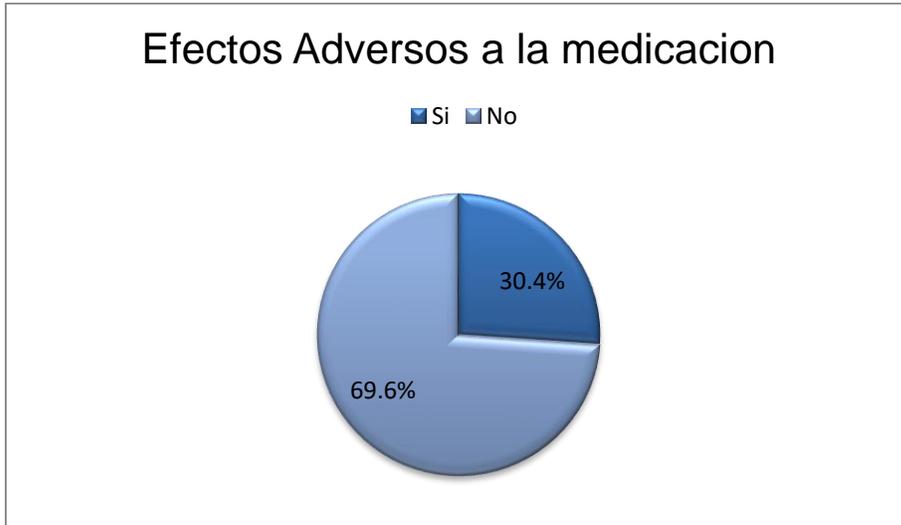
Fuente: Tabla 6

Tabla 7. Efectos adversos al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Efectos adversos	Frecuencia	%
SI	7	30.4
NO	16	69.6
Total	23	100.0

Fuente: Encuesta - Entrevista

Grafico 7. Efectos adversos al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



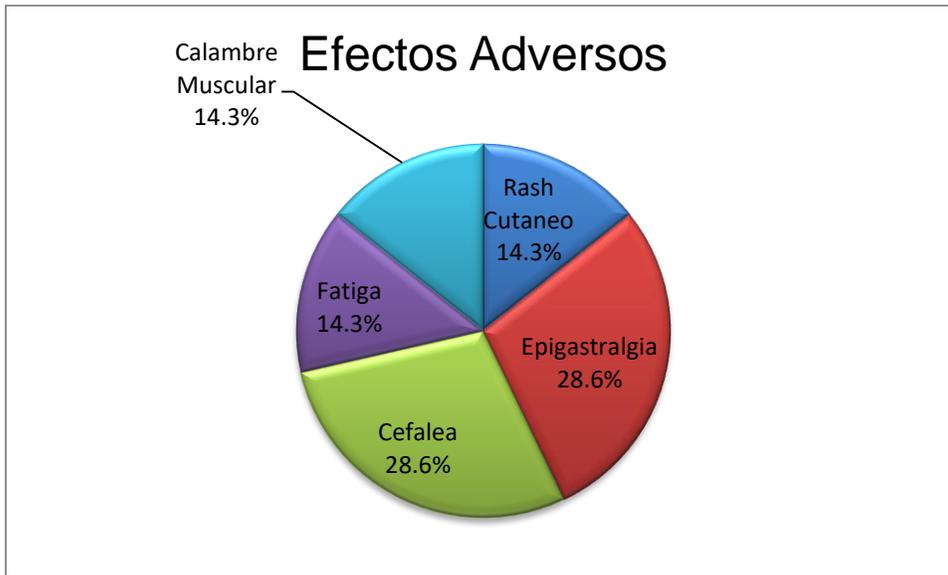
Fuente: Tabla 7

Tabla 8. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según efectos adversos. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.

Efectos Adversos	Frecuencia	%
Rash Cutáneo	1	14.3
Epigastralgia	2	28.6
Cefalea	2	28.6
Fatiga	1	14.3
Calambres Musculares	1	14.3
Total	7	100.0

Fuente: Encuesta- Entrevista

Grafico 8. Distribución de la respuesta al imatinib a mediano plazo en pacientes con leucemia mieloide crónica según efectos adversos. Instituto nacional de cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez De Tavares.



Fuente: Tabla 8

IX. DISCUSIÓN

La leucemia mieloide crónica se origina en determinadas células productoras de sangre en la medula ósea, en la cual existe una mutación de un gen anormal conocido como BCR-ABL. Tiene predilección por el sexo masculino y suele aparecer en edades avanzadas de la vida. Es una enfermedad de progresión lenta, a menudo los pacientes no presentan síntomas o estos suelen ser inespecíficos.

De los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib durante el tiempo establecido para la recolección de datos, solo 23 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. 8 pacientes no se pudieron incluir en el estudio, debido a que no contaban con la autorización del programa de altos costos de salud pública para acceder al medicamento.

En todos los pacientes con leucemia mieloide crónica que acudieron a consulta de onco-hematología se realizaron pruebas tales como: hemogramas y QT-PCR con el fin de evaluar la respuesta hematológica y molecular. Se clasificaron las edades por grupos:

- Grupo A: pacientes de 20-29 años.
- Grupo B: pacientes de 30-39 años.
- Grupo C: pacientes de 40-49 años.
- Grupo D: pacientes de 50-59 años.
- Grupo E: pacientes de ≥ 60 años.

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad que no tiene predominio de edad, sin embargo, es infrecuente en niños, siendo más frecuente su aparición en edades media y avanzada de la vida. La mayor incidencia de la muestra escogida fue en las personas mayores de 60 años de edad. Es más frecuente en hombres; no obstante, en nuestro estudio el 69.6 por ciento de los pacientes eran femeninos y el 30.4 por ciento restante masculino.

En dosis de 400 mg diarios, un 73.9 por ciento de los pacientes tratados con imatinib como terapia de primera línea, han logrado respuesta hematológica completa (RHC).

El imatinib causo pocos efectos adversos en algunos pacientes. Solo 7 pacientes, que equivalen al 30.4 por ciento tratados con imatinib, reportó algún efecto adverso, ninguno grave tales como: cefalea (28.6%), epigastria (28.6%), calambres musculares (14.3%), fatiga (14.3%), rash cutáneo (14.3 %). Comparado con un estudio realizado por Zhang LQ, Zheng J, Chen ZP, Li SD, Ma J, Wu RH. En el cual las reacciones adversas no hematológicas incluyen: náuseas en 8 (23%) casos, dolor en 8 (23%) casos, edema en 6 (17%) casos, emesis en 2 (6%) casos, fiebre en 2 (6%) casos, debilidad en 1 (3 %) caso, erupción en 1 (3%) caso.

En cuanto a la respuesta molecular, el 26.1 por ciento de los pacientes obtuvieron una respuesta molecular mayor; 26.1 por ciento de los pacientes una respuesta molecular menor, un 8.7 por ciento una respuesta molecular mínima y un 39.1 por ciento nula. Los factores asociados a una posible falla en el tratamiento son la adherencia al tratamiento farmacológico, el compromiso que adopta el paciente a la hora de tomarse el medicamento ya que muchos manifestaron tomas del medicamento a horas variables y también evaluar si el paciente ha desarrollado alguna mutación que interfiera en la efectividad del medicamento.

También clasificamos el tipo de respuesta según la ENLA 2013 en óptima, peligro y falla arrojando como resultado que el 52.2 por ciento de los pacientes obtuvieron una respuesta óptima, 34.8 por ciento de los pacientes en peligro, y un 13.0 por ciento de los pacientes presentaron falla al tratamiento.

La prueba QT-PCR es de gran utilidad para monitorizar la efectividad del tratamiento, ya que la detección de transcriptos del gen de fusión BCR-ABL aporta relevante información acerca de la eficacia terapéutica y a su vez permite diseñar estrategia de tratamiento apropiada.

X. CONCLUSIÓN

1. El imatinib ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica porque ha cambiado el curso de la enfermedad, antes de la aparición de esta droga todos los pacientes fallecían y progresaban a una leucemia aguda antes del tercer año del diagnóstico.
2. El imatinib demostró su eficacia en trascritos BCR-ABL+, consiguiendo una respuesta optima en el 52.2 por ciento de los pacientes y falla al tratamiento solo en un 13.0 por ciento.
3. Es de vital importancia la monitorización del tratamiento mediante prueba QT-PCR para garantizar la efectividad del mismo y poder garantizar una adecuada respuesta molecular y citogenética que traerán consigo una mejor calidad de vida para el paciente.
4. Seria de valor evaluar si el paciente ha desarrollado alguna mutación como la mutación T315I, que solo es responden a ponatinib y esto podría justificar una falla en tratamiento con imatinib como fármaco de primera línea. Otros factores de la falla al tratamiento en definitiva es la falta de adherencia al mismo por parte del paciente, siendo de vital importancia que el personal de salud le explique que para el éxito del tratamiento depende en gran parte de su compromiso con el mismo.
5. Los efectos adversos fueron solo el 30.4 por ciento de los pacientes tratados con imatinib. Siendo cefalea 28.6 por ciento y epigastralgia 28.6 por ciento los más frecuentes. Efectos adversos que se pueden tratar con la ayuda de otros fármacos, no siendo necesario la interrupción del tratamiento en ningún momento.

XI. RECOMENDACIONES

1. Orientar al paciente acerca de su enfermedad y el tratamiento que este conlleva. Explicarle cuales serían las posibles consecuencias si no cumple el tratamiento.
2. Ampliar la cobertura de las ARS para los programas de altos costos del sistema de salud pública, para que así todo paciente diagnosticado con leucemia mieloide crónica pueda tener acceso inmediato a un inhibidor de tirosin cinasa y poder llevar un tratamiento óptimo.
3. Que el ministerio de salud pública agilice los trámites del programa de altos costos, para que todo paciente diagnosticado con leucemia mieloide crónica inicie inmediatamente se hace el diagnostico el tratamiento con un inhibidor de tirosin cinasa.
4. Evaluaciones periódicas para valorar la respuesta hematológica y molecular, para así conocer que tan efectivo es el tratamiento.
5. Incluir al nilotinib en el plan básico de medicamentos
6. Requerimos de inhibidores de tirosin cinasa de cuarta y quinta generación.

XI. REFERENCIAS

1. Valia Pavón, Porfirio Hernández, Gisela Martínez, Olga Agramonte, Juan Carlos Jaime y Jeny Bravo Regueiro. Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular [internet]. La Habana; 2005. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_2_05/hih03205.htm
2. Avilés-Vázquez Sócrates, Chávez-González Antonieta, Mayani Héctor. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) [internet]. 2013; 149: 646-54. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n6/GMM_149_2013_6_646-654.pdf
3. María Chávez-González, Manuel Ayala-Sánchez, Héctor Manyani. Leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. Mediagraphic [internet]. México; 2009; 61 (3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2009/nn093f.pdf>
4. Medicina Tv. Aprobada una nueva indicación de imatinib (Glivec) como tratamiento de primera línea para la Leucemia Mieloide Crónica [internet]. España; 2003. Disponible en: <https://www.medicinatv.com/profesional/reportajes/aprobada-una-nueva-indicacion-de-imatinib-glivec-como-tratamiento-de-primera-linea-para-la-leucemia-mieloide-cronica-2386>
5. Luis Beligoy, Javier Bordone, Rafael Conti, et al. Leucemia mieloide crónica [internet]. Argentina; 2012. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/203-230.4.SAH_GUIA2012_LeucemiaCronica.pdf
6. Zhang LQ, Zheng J, Chen ZP, Li SD, Ma J, Wu RH. Un análisis retrospectivo de la eficacia y seguridad de imatinib en niños con leucemia mieloide crónica durante la fase crónica [internet]. Beijing; 2019; 57(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30695885>

7. Andreas Hochhaus, Richard A. Larson, François Guilhot, et al. Resultados a largo plazo del tratamiento con imatinib para la leucemia mieloide crónica. NEJM [internet], 2017; 376 (10). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609324>
8. Małgorzata Janeczko-Czarnecka¹, Maryna Krawczuk-Rybak, Irena Karpińska-Derda, et al. Imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en niños y adolescentes es eficaz y bien tolerado: Informe del Grupo de estudio pediátrico polaco para el tratamiento de leucemias y linfomas. ResearchGate. [internet]. 2018; 27(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322899137_Imatinib_in_the_treatment_of_chronic_myeloid_leukemia_in_children_and_adolescents_is_effective_and_well_tolerated_Report_of_the_Polish_Pediatric_Study_Group_for_the_Treatment_of_Leukemias_and_Lymphoma.
9. Hagop Kantarjian, Neil P. Shah, Andreas Hochhaus, et al. Dasatinib versus Imatinib en la leucemia mieloide crónica en fase crónica de diagnóstico reciente. NEJM [internet], 2010; 362(24). Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1002315>.
10. Kizaki M, Takahashi N, Iriyama M, Okamoto S, Ono T, Usui N, et al. Eficacia y seguridad de los inhibidores de tirosin quinasa para la leucemia mieloide crónica recién diagnosticada durante un periodo de 5 años: resultados del registro japonés obtenido por el nuevo sistema TARGET [internet]. Japón; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30762219/?i=17&from=imatinib>.
11. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, Göhring G, Von Neuhoff N. Tratamiento de primera línea con imatinib en niños y adolescentes con leucemia mieloide crónica: resultados de un ensayo de fase III [internet]. 2018; 32 (7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29925908/?i=458&from=imatinib&sort=null>

12. Irene Larripa, María Sol Ruiz, Marina Gutiérrez, Michele Bianchini. Recomendaciones metodológicas para el monitoreo molecular bcr-abl1 en pacientes con leucemia mieloide crónica por pcr cuantitativa en tiempo real [internet]. Buenos Aires; 2017; 77: 61-72. Disponible en: <https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol77-17/n1/61-72-Med76-5-6535-Larripa.pdf>.
13. Marta García, Laura Martínez, María Isabel, Teresa Seoane, Elena Fernández, Teresa Calleja. Estudio de adhesión a imatinib en la leucemia mieloide crónica y su relación con la respuesta terapéutica [internet]. España; 2016; 40(3). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v40n3/01original01.pdf>
14. María Mela Osorio, Isabel Giere, Isolda Fernández, Miguel Pavlovsky, Dante Intile, Carolina Pavlovsky. Leucemia mieloide crónica. Monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con imatinib [internet]. Buenos Aires; 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v77n3/v77n3a01.pdf>.
15. Ministerio de la protección social instituto nacional de cancerología empresa social del estado. Guia de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemias linfóide, mieloide y linfoma no Hodgkin en población mayor de 18 años [internet]. Colombia. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/images/pdf/GUIAS-EN-DESARROLLO/LEUCEMIAS/Alcancer%20y%20Objetivos%20LMC.pdf>.
16. Ibarra Alvarado, Silva Cardiel, Camacho García, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Revista de hematología [internet], 2016; 17 (1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re161e.pdf>
17. Valia Pavón, Porfirio Hernández, Gisela Martínez, et al. Leucemia mieloide crónica: Actualización en Citogenética y Biología Molecular. Scielo [internet]. 2005; 21 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086402892005000200003&script=sci_arttext&tlng=en

18. Dennis Kasper, Eugene Braunwald, Anthony Fauci. Harrison: principios de medicina interna. 16th. ed. México: MacGraw-Hill; 2005.
19. Pilar López, José Manuel Puerta, Paloma García, et al. Guía Andaluza de leucemia mieloide crónica [internet]. Andalucía; 2013. Disponible en:
<https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-ANDALUZA-LMC.pdf>
20. Mildred Borrego, Osiris Da Costa, Richard Figueredo, et al. Segundo consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide crónica [internet]. Venezuela; 2015. Disponible en:
http://www.svhweb.org.ve/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=735&tmpl=component&format=raw&Itemid=160
21. J.L. Steegmann, M.T. Gómez Casares, M. Pérez Encinas. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica [internet]. España; 2014. Disponible en:
https://www.hematologiamadrid.org/wpcontent/uploads/2017/01/MANUAL_LMC_2014.pdf
22. Empedium. Leucemia mieloide cronica (LMC). Disponible en:
<https://empedium.com/manualmibe/chapter/B34.II.15.7>
23. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Imatinib [internet]. España; 2016. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81317/81317_ft.pdf
24. Jorge Cruz, Osvaldo Garrido, Liliana Anguiano, Ulises Rodríguez, Elizabeth Pérez, Jaime Sánchez, et al. Imatinib: farmacocinética [internet]. México; 2013; 80 (1). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131k.pdf>
25. Morales Catalina, Torres Cárdenas Víctor, Valencia Z, Juan Esteban, Ribón, Gabriel, Manrique H, Rubén Darío. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento [internet]. Colombia; 2010; 24(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2611/261119491009.pdf>

26. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Asociación Médica Mundial 2013; V (4).
27. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Geneva, 2016.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2018-2019	
Selección del tema	2018	Abril
Búsqueda de referencias		Mayo-agosto
Elaboración del anteproyecto		Septiembre-Noviembre
Sometimiento y aprobación		Diciembre
Ejecución de las encuestas	2019	Marzo-Agosto
Tabulación y análisis de la información		Agosto
Redacción del informe		Agosto
Revisión del informe		Agosto
Encuadernación		Septiembre
Presentación		Septiembre

XII.2. Instrumento de recolección de datos

RESPUESTA AL IMATINIB A MEDIANO PLAZO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER ROSA EMILIA SANCHEZ PEREZ DE TAVARES, MARZO-AGOSTO 2019

Paciente: _____

Procedencia: _____

Edad: _____

Sexo: Femenino Masculino

Hemograma 1

HTC GR LEU PTL

Diferencial de leucocitos

Neutrófilos

Basófilos Eosinofilos

Monocitos Linfocitos

Hemograma 2

HTC GR LEU PTL

Diferencial de leucocitos

Neutrófilos

Basófilos Eosinofilos

Monocitos Linfocitos

Hemograma 3

HTC GR LEU PTL

Diferencial de leucocitos

Neutrófilos

Basófilos

Monocitos

Eosinofilos

Linfocitos

Q-PCR

Q-PCR			
-------	--	--	--

Respuesta molecular temprana.

Respuesta molecular temprana	
RM. Mayor	
RM. Menor	
RM. Mínima	
RM. Nula	

Respuesta hematológica

Respuesta hematológica	
RH. Completa	
RH. Parcial	
RH. Nula	

Efectos adversos a la medicación

SI

NO

Especifique

XII.3. Costos y recursos

XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none">- 2 sustentante- 2 asesor (metodológico y clínico)- Personal médico calificado en número de cuatro- Personas que participaron en el estudio			
XII.3.2. Equipos y materiales			
	Cantidad	Precio \$RD	Total
Ordenadores	2	0.00	0.00
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	1 resma	280.00	280.00
Fotocopias	0	0.00	0.00
Impresiones blanco y negro y a color.	400	5/10	3,705.00
Lápices	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	20.00	60.00
Borradores	2 unidades	10.00	20.00
Sacapuntas	2 unidades	15.00	30.00

XII.3.3. Información			
Libros	1	0.00	0.00
Revistas	5	0.00	0.00
Internet		1,500.00	1,500.00

XII.3.4. Económicos			
Encuadernación	11	70.00	770.00
Empastado	12	500.00	6,000.00
Alimentación			8,000.00
Pago de inscripción	2	15,000.00	30,000
Pago de presentación de tesis	2	15,000.00	30,000
Transporte	17	200.00	3,400.00
Sub total			83,190.00
Imprevistos 10%			8,319.00
Total			91,509.00

XII.4. Evaluación

Sustentantes:

Lyann Dahiana Uribe Hughes

Vielka Ninoska Soto Henríquez

Asesores:

Dra. Tamayra Cumba

Rubén Darío Pimentel

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Scharf
Director Escuela de Medicina

Dr. William Duke.
Decano Facultad Ciencias de la salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____