

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

RESPUESTA CLINICA DE LOS PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRONICA, EN FASE CRONICA, QUE SON SOMETIDOS A TRATAMIENTO
CON IMATINIB COMO PRIMERA OPCION DE MANEJO EN PACIENTE QUE
ACUDEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGIA EN EL CENTRO DE
CANCER DEL HOSPITAL METROPOLITANO DE SANTIAGO, JUNIO 2018



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

HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Elena Inoa Jiménez

Asesores:

Dra. Minerva Cornelio

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2018

CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	8
I.2. Justificación	9
II. Planteamiento del problema	10
III. Objetivos	11
III.1. General	11
III.2. Específicos	11
IV. Marco teórico	12
IV.1. Leucemia Mieloide Crónica	12
IV.1.1. Historia	12
IV.1.2. Definición	14
IV.1.3. Etiología	15
IV.1.4. Clasificación	15
IV.1.5. Fisiopatología	16
IV.1.6. Epidemiología	17
IV.1.7. Diagnóstico	18
IV.1.7.1. Clínico	18
IV.1.7.2. Laboratorio	18
IV.1.7.3. Imágenes	19
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	21
IV.1.9. Tratamiento	23
IV.1.10. Complicaciones	39
IV.1.11. Pronóstico y evolución	30
IV.1.12. Prevención	31
V. Hipótesis	32
VI. Operacionalización de las variables	33
VII. Material y métodos	34
VII.1. Tipo de estudio	34

VII.2. Área de estudio	34
VII.3. Universo	35
VII.4. Muestra	35
VII.5. Criterio	35
VII.5.1. De inclusión	35
VII.5.2. De exclusión	35
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	35
VII. 7. Procedimiento	36
VII.8. Tabulación	36
VII.9. Análisis	36
VII.10. Consideraciones éticas	36
VIII. Resultados	38
IX. Discusión	48
X. Conclusiones	50
XI. Recomendaciones	51
XII. Referencias	52
XIII. Anexos	57
XIII.1. Cronograma	57
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	58
XII.3. Costos y recursos	59
XIII.4. Evaluación	60

AGRADECIMIENTO

A mi esposo, Mario, por su apoyo incondicional.

A mi madre, Ana y mi hermano Felix, por estar siempre a mi lado.

A mis profesores de Hematología, Dr. Pedro Sing Ureña, Dra. Minerva Cornelio, Dra. Esmedalys Romero y Dr. Cesar Matos.

A mi amigo y residente superior en la residencia, Dr. Luis Cepeda.

Al Dr. Rubén Darío Pimentel por su entrega a esta carrera y por su disposición a ayudarnos de manera desinteresada.

DEDICATORIA

A todas las personas que se esfuerzan por realizar un trabajo organizado y desinteresado para el beneficio de otros.

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia clonal maligna hematológica, que se ha convertido en una enfermedad crónica gracias al advenimiento de los inhibidores de la tirosina cinasa hace casi 20 años, permitiendo una expectativa de vida similar al resto de la población sana y con efectos secundarios tolerables.

Con la experiencia acumulada en el seguimiento de estos pacientes se ha observado que para los mejores resultados es imprescindible lograr una respuesta hematológica y molecular en un periodo de tiempo específico, lo cual se considera un factor predictivo de la evolución de la enfermedad. Otros factores que influyen en estos resultados son la presencia de comorbilidades, adhesión al tratamiento y dosis del fármaco.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, respuesta molecular, respuesta hematológica, inhibidores tirosina cinasa.

ABSTRACT

Chronic myelogenous leukemia is a malignant clonal hematologic disorder which has become a chronic disease thanks to the upcoming use of tyrosine kinase inhibitors since last 20 years, allowing patients to have an similar life expectancy than the healthy population and a lower incidence of side effects.

With the accumulated experience of these patients, it has been observed that for obtaining the best results, it is imperative to obtain a hematologic and molecular response and a specific period of time. Which is considered the most important predictive factor in the course of disease. There are other factors that influence evolution, such as, comorbidities, treatment adherence and the use of appropriate doses.

Key words: chronic myelogenous leukemia, hematologic response, molecular response, tyrosine kinase inhibitor.

I. INTRODUCCION

La leucemia mieloide Crónica, es una enfermedad clonal hematológica maligna, la cual ocurre como consecuencia de una alteración cromosómica adquirida, cuyo tratamiento ha evolucionado a través de los años, desde terapias con escasas respuestas hematológicas y una pobre sobrevida, hasta la actualidad, donde es considerada una enfermedad crónica, la cual puede no afectar la expectativa de vida, siempre y cuando el paciente utilice tratamientos capaces de conseguir una remisión molecular profunda y permanente.

I.1. Antecedentes

En abril del 2001 en la Revista New England Journal of Medicine, Brian J. Druker, Moshe Talpaz, publicaron los resultados de sus investigaciones realizadas en 83 pacientes con LMC, en fase crónica, en quienes el tratamiento con interferón alfa había fallado. Estos fueron asignados a recibir a recibir dosis de 25 a 1000 mg por día de un inhibidor de la Tirosina cinasa, observando respuesta hematológica completa en 53 de 54 pacientes tratados con dosis de 300 mg al día o más, se obtuvo respuesta citogenética en 29 pacientes incluyendo 17 con respuesta mayor y 7 de estos consiguieron remisión citogenética completa.¹

Después de 5 años de seguimiento de 553 pacientes randomizados a recibir Imatinib y 553 para recibir Interferón alfa más Citarabina, en 2006 se revelaron los siguientes resultados: 69% de pacientes que recibieron Imatinib obtuvieron respuesta citogenética completas por 12 meses y 87 por 60 meses. Un estimado de 7 por ciento progresaron a fase acelerada o blástica y la sobrevida global con Imatinib como tratamiento inicial fue de 89 por ciento a 60 meses.²

La revista Hematología de México, publico en el 2011 las conclusiones del seguimiento de 87 pacientes de los cuales 86 (99 por ciento) alcanzaron remisión citogenética completa. 10 años después del inicio del tratamiento con Imatinib, 84 por ciento continuaban con el mismo manejo. 14 por ciento cambiaron a un inhibidor de cinasa tirosina de segunda generación y 2 suspendieron el tratamiento.³

En el 2013 en el Instituto Mexicano de Seguros Sociales fueron revisados los expedientes de 54 pacientes, los cuales recibieron Imatinib como primera opción de tratamiento, de estos en 30 por ciento se presentaron resistencia primaria o secundaria, los cuales recibieron inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación. De los tratados con Imatinib 23 presentaron respuesta molecular mayor.⁴

En 2014 el Dr. Onel M, Avila Cabrera, la doctora Yesi C. Expósito, publicaron las características de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en pacientes tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, sus aspectos diagnósticos, evolutivos, terapéuticos, en pacientes atendidos desde marzo de 1974 hasta Junio de 2012 y concluyeron que la media de supervivencia en relación con el tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con mesilato de Imatinib desde el momento del diagnóstico (11.7 años).⁵

En 2017 los doctores María J. Mela Osorio, Isabel A. Giere y colaboradores publicaron su experiencia con 106 pacientes tratados con Imatinib 400 mg diarios como inhibidor de primera línea durante una mediana de 8,9 años. La supervivencia global fue 93 por ciento.⁶

I.2 Justificación

La leucemia Mieloide crónica es una enfermedad maligna en constante ascenso, la cual tiene un tratamiento específico, que puede permitirle al paciente tener una sobrevida muy prolongada, en buen estado físico.

Estos medicamentos conllevan un costo muy elevado, por lo que nos cuestionamos si someterlos a estos tratamientos representa, al menos en la mayoría de los pacientes, las respuestas satisfactorias que son reportadas en otros países y cuales factores pueden influir en que la respuesta sea mas favorable en unos pacientes y no en otros.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Mieloide Crónica, fue descrita por primera vez en 1845 por Hughes Bennet, y a partir de esa fecha se han investigado diversas opciones de tratamiento con el objetivo de curar o al menos brindar una larga vida libre de enfermedad o en su defecto evitar la progresión a las fases aceleradas y blásticas, de las cuales es conocido se asocian a una corta sobrevida.

Hace casi 20 años se consiguió una opción terapéutica con altas tasas de remisión para estos pacientes, a la vez que se desarrollaron modernas técnicas de laboratorio que permiten evaluar la respuesta ante este medicamento.

En República Dominicana solo un modesto porcentaje de pacientes tiene acceso a esta modalidad terapéutica y desde hace solo una década, por lo que nos preguntamos

¿Cuál es la respuesta clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, en fase crónica, que son sometidos a tratamiento con Imatinib como primera opción de manejo, en pacientes que acuden a consulta de hematología en el Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, 2018?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la respuesta clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, en fase crónica, que son sometidos a tratamiento con Imatinib como primera opción de manejo, en pacientes que acuden a consulta de hematología en el Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018, según

III.2. Específicos:

Determinar la respuesta clínica de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, en fase crónica, que son sometidos a tratamiento con Imatinib como primera opción de manejo, en pacientes que acuden a consulta de hematología en el Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018, según

1. Respuesta hematológica
2. Respuesta molecular
3. Edad.
4. Sexo.
5. Escolaridad.
6. Procedencia.
7. Comorbilidades

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Leucemia Mieloide Crónica

IV.1.1. Historia

La primera descripción de casos de leucemia fue presentada por Velpeau en 1827. Once años después, Donné describió a un paciente con exceso de células blancas y, en 1845, un paciente con crecimiento del bazo que murió con material purulento en la sangre fue informado por J.H. Bennett. El término de leucemia fue acuñado por Virchow en 1856. En 1947, el patólogo Sidney Farber adquirió antagonistas del ácido fólico, provenientes del bioquímico Subbarow, y los administró a niños con leucemia observando remisión temporal. Hoy día el progreso científico, como la aplicación de imatinib en ciertas formas de leucemia, ha dado pruebas de la llamada terapia blanco en pacientes con diversos cánceres.⁷

No fue sino hasta 1869 cuando se realizó un importantísimo avance biológico en el estudio de la leucemia: fue relacionada con la enfermedad de la médula ósea. Fue el patólogo alemán F. Ernst C. Neumann, quien al estudiar microscópicamente fragmentos de hueso demostró que la hematopoyesis se llevaba a cabo en la médula ósea. Fue él quien postuló que las células de la sangre se originaban de una precursora común a la que denominó célula madre. Asimismo, Neumann indicó que, además de las leucemias linfática y esplénica propuestas por Virchow, había una originada en la médula ósea que llamó <<leucemia mieloide>>. ⁷

Peter Nowell y David Hungerford en 1958, hicieron un descubrimiento en pacientes con leucemia mieloide crónica que dio inicio de la citogenética del cáncer, en el departamento de patología de la escuela de Medicina de la Universidad Pensilvania, en Filadelfia, descubrieron un diminuto cromosoma acrocéntrico derivado del cromosoma 22 en cultivos de células de pacientes con leucemia mieloide crónica, hoy se le conoce como “cromosoma Filadelfia” o Ph123. Este fue, por más de una década, el único cromosoma alterado asociado con una enfermedad específica.^{7,8}

En 1972 Janet Rowley, especialista en inmunología de la Universidad de Chicago, encontró que una parte del brazo largo del cromosoma 22 se cambiaba (translocaba) a la parte distal del cromosoma 9 [t (9:22)]. El sitio de ruptura del cromosoma 22, descrito por Nora Heisterkamp y Johannes Groffen, se conoce hoy como bcr (Breackpoint Cluster Region) que se transloca a la región del protooncogen abl (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog) del cromosoma 9. Esta fusión quimérica (bcr-abl) produce una proteína, de 210 kDa con actividad de tirosina quinasa, que genera proliferación celular acelerada. Esta puede hoy ser bloqueada por medio del medicamento mesilato de imatinib, descrito en 1992 por Brian Drucker, Nicholas Lydon y Charles Sawyers.⁹

Aunque en un principio la presencia del cromosoma Filadelfia estaba asociada a la LMC, se encontró este mismo marcador en algunos linfoblastos de pacientes afectados de leucemia aguda linfoblástica (LAL), generalmente pacientes adultos, sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la LMC, el punto de ruptura en el gen *BCR* de estos pacientes era diferente y sucedía en el primer intrón. Por lo tanto, la misma anomalía citogenética produce dos oncogenes diferentes, *BCR-ABL p190* y *BCR-ABL p210*, que se asocian específicamente con LMC y LAL, respectivamente.⁷

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.¹⁰

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.⁹

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 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.⁹

El primer agente inhibidor de BCR-ABL fue mesilato de imatinib (STI571; Glivec, Gleevec), 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.¹⁰

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*.⁷

IV.1.2. Definición

La leucemia mieloide crónica (LMC), además conocida como Leucemia Granulocítica crónica es una neoplasia clonal hematológica de la célula pruripotencial o célula madre, la cual, según la última clasificación de WHO en el 2016, se clasifica dentro del grupo de las Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas. Representa 15 a 20 por ciento de las leucemias en el adulto.¹¹

IV.1.3. Etiología

Se considera que el único factor de riesgo conocido para desarrollar LMC son las altas dosis de radiación ionizante, la cual puede incrementar la incidencia de la misma. El periodo de latencia es de aproximadamente 4 años, en paciente con espondilitis anquilosante y que son radiados y de aproximadamente 9 años en paciente con cáncer cervicouterino que fueron tratados con radiación.¹⁰

A diferencia de la Leucemia Mieloide Aguda, no se asocia a derivados del benceno y agentes alquilantes.¹⁰

No existe asociación hereditaria, familiar, geográfica, étnica o económica en relación a la LMC.⁵

IV.1.4. Clasificación

La enfermedad sigue un curso progresivo, que se inicia con la fase crónica que es indolente, seguida de una transformación de la enfermedad hacia la denominada fase acelerada y finalmente la crisis blástica, a la que se llega en todos los casos de no mediar una terapia efectiva.^{12,13}

La LMC evoluciona de una manera bifásica o trifásica. El paso de una fase a otra se define mediante la evolución de parámetros clínicos y analíticos. La fase inicial, conocida como fase crónica, tiene escasas manifestaciones clínicas y se puede prolongar durante años, con una mediana de duración de 5 a 6 años. Hasta un 85 por ciento de los pacientes pueden encontrarse en esta fase al momento del diagnóstico. Las células leucémicas conservan la capacidad para diferenciarse normalmente encontrándose un espectro completo de células mieloides, con menos del 2 por ciento de blastos dentro del total de leucocitos y menos de 10 por ciento de blastos en la medula ósea. La basofilia está invariablemente presente, monocitos habitualmente menores a 3 por ciento de los leucocitos y la eosinofilia es común.¹⁴

Fase Acelerada con síntomas sistémicos y cambios en la proporción de los elementos inmaduros en la sangre periférica (10-19 por ciento) en sangre

periférica y médula ósea y aparición de alteraciones citogenéticas complejas, dura 6-9 meses.¹⁴

Crisis Blástica es una transformación en leucemia aguda con más de 20 por ciento de blastos en la médula ósea o de los leucocitos periféricos. Dura aproximadamente de 3-6 meses.^{5,14}

IV.1.5. Fisiopatología

Su patogénesis es la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, llamada cromosoma Filadelfia, que genera la oncoproteína BCR-ABL. El gen *ABL* implicado en esta translocación codifica una proteína con actividad tirosinquinasa y las fusiones génicas de *BCR* con *ABL* en la LMC o en la LAL codifican para una proteína quimérica con actividad tirosinquinasa constitutiva. Los tamaños varían entre 190 kd (70 por ciento) y 230 kd (30 por ciento). Esta actividad es crucial y se considera indispensable en el mecanismo de transformación celular al que induce esta oncoproteína.^{8,14}

Estas proteínas también se pueden encontrar en pacientes con leucemia linfocítica aguda con una menor prevalencia, lo que puede explicar que no todos los pacientes con cromosoma Philadelphia desarrollaran LMC.¹⁴

Esta alteración en la proteína ABL favorece la proliferación, la resistencia a la apoptosis y altera la adhesión de células. Cabe destacar que todas las personas presentan una proteína ABL, y lo que expresan los pacientes con LMC es la fusión BCR-ABL. El resultado de esta translocación es la unión de una actividad enzimática tipo tirosin-cinasa aportada por la proteína ABL que posee un sitio de unión al ATP y sus sustratos. Estos sitios tirosin-cinasa que se encuentran normalmente en todas las personas, pueden ser de dos tipos: unos que se encuentran como proteína transmembrana con un sitio extracelular para unión a un ligando y un lugar con acción catalítica intracelular para funcionar como receptores; y otros que no son receptores, sino se encuentran en el citosol, el núcleo y la superficie interna de la membrana plasmática. El dominio cinasa, de las tirosin cinasas, tienen una estructura N-terminal que permite la unión del ATP y

el magnesio, y un extremo C-terminal que contiene un asa de activación. Normalmente la tirosina cinasa generada por el ABL se mantiene inactiva y es activada con señales intracelulares. En los pacientes con enfermedad oncogénica puede ocurrir una fusión ente el sitio tirosina cinasa con su proteína, lo cual favorece la autofosforilación permitiendo crear sitios de unión anómalos para proteínas, y logrando ser independientes de ligando lo que explicaría su actividad continua, aunque si dependería del ATP.^{12,14}

Normalmente la proteína ABL es pro-apoptótica y se encuentra en el núcleo y en el citoplasma, mientras que el BCR-ABL es anti-apoptótico y no se encuentra en el núcleo. Esta oncoproteína aunque es el pilar fundamental en el diagnóstico de la LMC, no es la causa principal de la transformación de la LMC ya que se ha logrado detectar la expresión de este gen en pacientes no enfermos, lo que nos lleva a pensar que deben existir otros factores que logren hacer la transformación celular.¹⁴

IV.1.6. Epidemiología

Las leucemias afectan a individuos en todos los rangos de edad, se estima que para 2016 fueron diagnosticadas 60,140 personas que equivalen al 3,4 por ciento de todos los cánceres. De acuerdo a los estimativos de Globocan 2012, la incidencia de leucemias en Colombia fue de 2628 casos por 100,000 habitantes con una mortalidad de 1,876 por 100 000 individuos.¹⁵

Representa cerca de 15-20 por ciento de los casos de las leucemias en el adulto. aparece frecuentemente hacia quinta o sexta década de la vida y su incidencia es de 1-2 casos por 100.000 habitantes por año, con un ligero predominio en hombres.¹⁶

La prevalencia de LMC es en ascenso en los países del Este, debido a los dramáticos efectos de los inhibidores de la tirosina cinasa en la sobrevida. Se estima que para el 2050 podrían haber más de 180,000 casos en Estados Unidos.¹⁶

IV.1.7. Diagnóstico

IV.1.7.1. Clínico

El 70 por ciento de los pacientes cursan de forma asintomática. Dentro de los síntomas más frecuentes se incluyen fatiga, pérdida de la sensación de bienestar, disminución de la tolerancia al ejercicio, anorexia, molestias abdominales, sensación de saciedad temprana (de semanas o meses).⁵

En el examen físico puede haber palidez, esplenomegalia, sensibilidad esternal, especialmente en la porción inferior.⁵

Síntomas poco comunes incluyen relacionados al hipermetabolismo (sudoración nocturna, intolerancia al calor, pérdida de peso), lo cual simula tirotoxicosis. Artritis gotosa aguda, presumiblemente relacionada con hiperuricemia. Priapismo tinnitus o estupor asociado a leucocitosis.⁵

Dolor en cuadrante superior izquierdo y hombro izquierdo, relacionado a infarto esplénico. Diabetes insípida y acné urticata asociada con hiperhistaminemia.^{5,17}

Dermatosis Neutrófila febril aguda (Síndrome de Sweet), un infiltrado perivascular de neutrófilos en la dermis.¹⁷

Fiebre acompañada de lesiones maculonodular violáceas, en la cara, el tronco, brazos y piernas.^{5,17}

La ruptura espontanea del bazo es rara. Necrosis digital ha sido reportada como evento paraneoplásico.¹⁷

IV.1.7.2. Laboratorio

El diagnóstico presumible de LMC puede hacerse con los resultados del hemograma y del Frotis o extendido de sangre periférica. Al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos hay anemia y pocos casos con eritrocitosis, el conteo total de leucocitos siempre esta elevado mayor a 25,000 y al menos la mitad de los pacientes con conteos superiores a 100,000. El conteo plaquetario puede ir desde normal a incrementadas. El conteo absoluto de eosinófilos suele estar incrementado al igual que el conteo absoluto de basófilos y linfocitos.¹⁷

En el Frotis de Sangre periférica los eritrocitos solo ligeramente alterados con variaciones desde un tamaño normal hasta aumentados de tamaño y solo ocasionalmente con formas alteradas (eliptocitos). También se pueden encontrar un pequeño número de células rojas nucleadas. En cuanto a los granulocitos se observan en todas las etapas de desarrollo, y por lo general de apariencia normal. La presencia de Blastos puede oscilar de 0 a 10 por ciento. Los neutrófilos hipersegmentados son comunes. La proporción de eosinófilos por lo general no está incrementada.¹⁷

Otras alteraciones importantes son ausente o baja actividad de la fosfatasa alcalina neutrofílica, lo cual puede ocurrir en más del 90% de los pacientes. El conteo de reticulocitos es normal o ligeramente elevado. Hemolisis clínicamente significativa es rara.¹⁷

En pocos casos pueden encontrarse anomalías funcionales neutrofílicas (relacionadas a la adhesión, emigración, fagocitosis), las cuales son compensadas por la gran cantidad de neutrófilos, por lo que no predispone al paciente en fase crónica a mayor número de infecciones, por gérmenes comunes u oportunistas. Puede ocurrir disfunción plaquetaria, pero no se asocia a sangrado espontáneo o exagerado.¹⁷

Por lo general se encuentran varias anomalías químicas como hiperuricemia y hiperuricosuria en pacientes no tratados, acompañados de la formación de uratos urinarios. Los pacientes además suelen presentar elevación sérica de la capacidad de unión a la vitamina B12, con incremento sérico de la misma. Los niveles de dehidrogenasa láctica (LDH) están elevados. También se produce hipercalcemia como resultado de la liberación de potasio de los leucocitos.¹⁷

Otros hallazgos de laboratorio son hipoxemia, pseudohipoglicemia o hipocalcemia, también se ha observado disminución del colesterol sérico, y esto se ha asociado con la corta supervivencia del paciente.¹⁷

En cuanto a los factores angiogénicos se ha observado incremento de la angiogenina, endoglin (CD105), factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento del hepatocito.¹⁷

En cuanto al aspirado de medula ósea debe realizarse en todos los pacientes como parte de la evaluación para el diagnóstico, es necesaria para determinar el estadio de la enfermedad. En todos los casos será marcadamente hipercelular, con el tejido hematopoyético ocupando el 75 a 90 por ciento del volumen medular, con marcada reducción de la grasa medular. La granulopoyesis es dominante, con una relación mieloide: eritroide de 10:1. La eritropoyesis por lo general esta disminuida y los megacariocitos por lo general son normales o incrementados en número. Los eosinófilos y basófilos pueden estar incrementados, en proporción a su incremento en sangre. El colágeno tipo III, el cual se impregna de la tinción para cobre esta comúnmente incremento al momento del diagnóstico, lo que traduce fibrosis reticulínica.¹⁷

El análisis citogenético debe realizarse cuando se realiza la medula ósea en todos los pacientes. La característica translocación (9;22) se identifica en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, casi nunca se producen translocaciones complejas que puedan enmascarar la translocación BCR-ABL. La citogenética es particularmente importante para determinar si existen anomalías cromosómicas adicionales asociadas a la enfermedad a la enfermedad avanzada.^{5,17}

La FISH para el reordenamiento génico BCR-ABL puede realizarse en la sangre periférica o en la medula ósea. Esta prueba no necesita células en división y es ligeramente más sensible que la citogenética para detectar una enfermedad residual mínima durante el tratamiento. Puede ser útil si existen translocaciones cromosómicas más complejas.¹⁷

La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba molecular realizada en sangre periférica que identifica la translocación BCR-ABL. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qRT-PCR) es el método más sensible para el seguimiento de la enfermedad residual en todos los pacientes, de forma que mediciones posteriores durante el tratamiento permitirán una valoración precisa de la respuesta en relación con el nivel de la enfermedad previo al tratamiento.^{5,17}

El seguimiento molecular del paciente con LMC por qRT-PCR puede realizarse a partir de medula ósea o sangre periférica, en ambos casos anticoaguladas con

EDTA al 0.5 por ciento. Cualquiera haya sido la elección del tipo de muestra es mandatorio no modificarla y mantener el mismo tipo de muestra durante el seguimiento del paciente, garantizando así una mejor comparabilidad de los resultados en el tiempo. Dada la facilidad de acceso y obtención que la SP posee suele ser esta la muestra preferida. ⁶

IV.1.8. Diagnóstico diferencial

Existen varios desordenes que son similares a la leucemia mieloide crónica en los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio, estos incluyen reacción leucemoide, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide atípica, leucemia eosinofílica crónica, otras neoplasias neoproliferativas y otras leucemias Ph positivas.¹⁸

Uno de los principales diagnósticos diferenciales son las reacciones leucemoides, las cuales consisten en leucocitosis muy elevada, con neutrofilia y desviación a la izquierda usualmente en respuesta a una infección. El conteo de leucocitos puede ser tan alto como 50,000 y puede fácilmente simular una leucemia mieloide crónica. Casi nunca muestran todo el espectro de las células mieloides (especialmente, mielocitos, primielocitos o blastos) en la sangre periférica y carecen de la translocación BCR-ABL. Algunos hallazgos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial son las granulaciones tóxicas neutrofílicas, elevación de fosfatasa alcalina granulocitaria y una causa aparente de la neutrofilia.¹⁷

La leucemia neutrofílica crónica

Es un trastorno muy infrecuente que se puede sospechar cuando no se encuentra ninguna otra causa de neutrofilia persistente de neutrófilos maduros (leucocitos >25,000 con >80 por ciento de neutrófilos segmentados y cayados). No hay desviación izquierda de la estirpe mieloide ni aumento del porcentaje de mieloblastos en la sangre ni en la medula ósea. La citogenética es normal y no

hay translocación BCR-ABL, ni reorganización de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1.¹⁷

La leucemia mieloide crónica atípica (negativa para BCR-ABL)

Es una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa que se caracteriza por leucocitosis en sangre periférica (leucocitos mayor o igual a 13,000) con aumento de los neutrófilos y de sus precursores, que tienen una llamativa alteración de la granulopoyesis. Los precursores de neutrófilos suponen >10 por ciento de los leucocitos. Los basófilos son < 20 por ciento de los leucocitos, y los monocitos son <10 por ciento de los leucocitos. Los blastos constituyen menos del 20% de las células de la medula ósea. No hay fusión del BCR-ABL, los pacientes pueden tener anemia, trombocitopenia y esplenomegalia. Es una entidad rara. Los pacientes suelen ser mayores.¹⁷

Leucemia mielomonocítica Juvenil

Es un desorden raro en la infancia o niñez temprana, el cual suele ser fatal. Se caracteriza por una combinación de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, fiebre, rash cutáneo. Estos pacientes muestran sobreproducción clonal de células mieloides maduras usualmente con un exceso de células de linaje monocítico que tienen una respuesta exagerada al factor estimulante de colonias granulomacrocíticas. En contraste con la LMC, el cariotipo es normal o con monosomía 7, en algunas ocasiones. La progresión a leucemia mieloide aguda es rara.¹⁷

Leucemia mielomonocítica crónica

Es una neoplasia clasificada como mielodisplásica/mieloproliferativa que es caracterizada por sobreproducción de células maduras monocíticas y algunas veces neutrófilos displásicos, en ocasiones acompañados de anemia y/o trombocitopenia. En la biopsia de medula ósea se observan prominentes cambios displásicos en al menos dos de los tres linajes. Además, no se observa evidencia de la mutación BCR-ABL, del cromosoma Ph sus productos.^{17,18}

Leucemia eosinofílica crónica (LEC)

Es un raro desorden clonal mieloproliferativo caracterizado por una sobreproducción de eosinófilos de aspecto morfológico normal en la medula ósea con proliferación en la sangre e infiltración a los órganos resultando en daño a estos. La posibilidad de progresión a leucemia mieloide aguda es muy baja. La citogenética puede ser normal o exhibir anormalidades clonales que incluyen del (4q12), Re arreglo de 5q22. Molecularmente los casos de LEC no muestran el cromosoma Ph o BCR-ABL.^{17,18}

Otras neoplasias mieloproliferativas presentan características clínicas similares a la leucemia mieloide crónica, como la Trombocitemia Esencial, Policitemia Vera y Mielofibrosis primaria, pero estas son BCR-ABL y cromosoma Ph negativos y no responden apropiadamente a la terapia con Imatinib.¹⁸

Existen otras malignidades con cromosoma Philadelphia positivo, como la leucemia linfoblástica de precursor de células B, el cual puede encontrarse hasta en 30 por ciento de los casos. También en 5 a 10 por ciento de Leucemia Linfoblástica Aguda en niños y en 1 por ciento en adultos.^{17,18}

IV.1.9. Tratamiento

Lo primero a realizar luego del diagnóstico es la evaluación de riesgo según las escalas estandarizadas (Sokal o Hasford (Euro)), previo al inicio de la medicación con inhibidores de la tirosin cinasa. Ambos sistemas estratifican al paciente en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto). La escala de Sokal es basada en la edad del paciente, tamaño del bazo, conteo plaquetario y porcentaje de blastos en sangre periférica. La escala Euro también incluye eosinófilos y basófilos en la sangre periférica.¹⁹

El tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, está basado en Inhibidores de la tirosina cinasa, como el Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib. La selección del medicamento a utilizarse de primera línea está basada en las escalas de riesgo, el perfil de toxicidad, la edad del paciente, la capacidad para tolerar la terapia y la presencia de comorbilidades.^{7,19}

Sin embargo, cuando se requiere una rápida reducción de los leucocitos, por un conteo muy elevado o porque el paciente presente signos y síntomas de leucostasis puede optarse por la leucaferesis y/o hidroxiurea. La leucaferesis puede controlar esta situación solo de forma temporal, por lo que es utilizada particularmente en 2 situaciones: en pacientes en los que se requiere una rápida citorreducción para revertir los síntomas y signos de leucostasis (estupor, hipoxia, tinnitus, papiledema, priapismo) y en pacientes embarazadas en los primeros meses de embarazo, a fin de evitar la quimioterapia.^{11,17}

La hidroxiurea en dosis de 1 a 6 gramos al día de forma oral, dependiendo del peso y del conteo de leucocitos, puede utilizarse inicialmente como terapia electiva. Por lo general se recomienda suspender la dosis cuando los leucocitos disminuyen a 5000. Si se administra en conjunto con Imatinib, por lo general se suspende tan pronto como se consigue respuesta hematológica.¹¹

Otro fármaco que puede utilizarse en pacientes con trombocitosis, es Anagrelide. Este aun después del uso de Imatinib, la cual resulta una combinación segura y fue asociada con hasta una tasa de 89 por ciento de respuesta hematológica completa.¹⁷

El Imatinib mesilato es utilizado como terapia inicial en casi todos los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. En 1990 el manejo inicial recomendado en paciente de nuevo diagnóstico con leucemia mieloide crónica en fase crónica era el trasplante alogénico de célula madre, si el paciente era joven y con un donante apropiado, en tanto a los demás pacientes se les recomendaba interferón alfa con o sin citarabina. Ya para inicios del 2000 el Imatinib 400 mg una vez al día comenzó a ser la terapia preferida. Esta elección estuvo avalada por el estudio IRIS, en el cual se mostraba que, en un seguimiento de unos 19 meses, un estimado de 95% de los pacientes randomizados para utilizar Imatinib lograron la respuesta hematológica completa y un 74 por ciento consiguieron la respuesta citogenética. En seguimientos posteriores se reconoce que la sobrevida hasta el momento es de 86 por ciento.^{20,21,22}

El Imatinib es esencial para transformar la función del BCR-ABL con la inhibición de la cinasa que inhibe las células leucémicas. Es un derivado del 2-Fenilaminopirimidina, el cual inhibe la Tirosina cinasa Abelson y mediante esta unión produce conformación inactiva, lo que reduce la capacidad de amplificación de progenitores granulocíticos y macrófagos de los pacientes con LMC, e inhibe el crecimiento de los progenitores malignos revirtiendo la proliferación anormal, además de un incremento de la apoptosis.²²

Imatinib recibió la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) en mayo del 2001, y ahora es el estándar para la terapia inicial.^{23,24, 25}

La dosis inicial recomendada es de 400 mg al día, y aunque se han realizado estudios comparativos con Imatinib 800 mg diarios en pacientes de nuevo diagnóstico, y aunque se consiguen tasas de remisión mayores y más rápido no hubo diferencias en los dos brazos de estudio.^{26,27}

Este fármaco está asociada a varios efectos secundarios, algunos de los cuales son considerados como severos, en algunos casos con la necesidad de reducir la dosis de la droga y posterior suspensión. El principal efecto secundario no hematológico es las náuseas, retención de líquidos, aumento de peso, diarrea, dolor óseo, rash y alteración de la función hepática. Los pacientes con anemia pueden beneficiarse de la administración de eritropoyetina y los que padecen neutropenia podrían tolerar la dosis adecuada de Imatinib si se les administra factor estimulante de colonias granulocíticas, en tanto la trombocitopenia severa requiere el ajuste de dosis o el cambio a otro fármaco.^{28,29,30}

Monitoreo de la respuesta-La primera evidencia de respuesta por lo general es la reducción del conteo excesivo de leucocitos seguido por la normalización del número de células con cromosoma Ph positivos en medula ósea. La prueba más sensible disponible hasta el momento es la transcriptasa reversa cuantitativa (RQ-PCR). El uso de sangre periférica ofrece resultados equivalentes a los obtenidos en medula ósea, pero la muestra necesita ser procesada antes de 48 horas.²⁰

Las recomendaciones para monitoreo de los pacientes al diagnóstico son la realización del un hemograma completo, cálculo de la escala de Sokal, aspirado

de medula ósea, con citogenética y análisis de 30 metafases, realización de FISH para BCR-ABL, RQ-PCR para BCR-ABL1. Luego se repite la evaluación a los 3 meses y 6 meses.^{32,33}

Se considera respuesta hematológica completa cuando se observa normalización del conteo de leucocitos en sangre periférica (< 10,000), conteo plaquetario inferior a 450,000, ausencia de células inmaduras, como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica además de la ausencia de síntomas de enfermedad, con desaparición de esplenomegalia. La respuesta citogenética se subdivide en completa (ausencia de metafases de Ph positivas), parcial (1 a 35 por ciento de metafases Ph positivas), mayor (0 a 35 por ciento), menor (> a 35 por ciento de metafases positivas Ph). La respuesta molecular se divide en respuesta molecular temprana definida por BCL-ABL1 < 10 por ciento a 3 y 6 meses. Respuesta molecular mayor con BCR-ABL < 0.1 por ciento o reducción de $\geq 3\text{-log}$ en BCR-ABL a partir del basal, si PCR cuantitativa no está disponible.^{34,35,36}

El uso de los inhibidores de tirosin cinasa durante el embarazo no está recomendada por sus efectos teratogénicos, por lo que en las mujeres que utilizan contraceptivos. En algunos casos han ocurrido embarazos que llegan a su término sin aparentes anomalías en el producto. Sin embargo, en otros casos se han reportado ciertas anomalías del desarrollo incluyendo hipospadias, defectos de la formación esquelética.¹⁷

Resistencia adquirida al imatinib

Esto se define como la pérdida de una respuesta hemática o citogenética previa. El mecanismo de resistencia mejor conocido es la aparición de mutaciones puntuales del BCR-ABL, que reducen la unión del imatinib al dominio cinasico. Se debe solicitar un análisis de las mutaciones de BCR-ABL, si se produce resistencia adquirida. La LMC con la mayoría de las mutaciones habituales de BCR-ABL, puede tratarse con eficacia con los inhibidores de cinasas de segunda generación dasatinib o nilotinib. Otro mecanismo de resistencia a todos los inhibidores de

tirosina cinasas es la amplificación del número de copias de BCR-ABL, que se detecta mediante FISH.^{37, 38}

Inhibidores de cinasas de BCR-ABL de segunda generación:

Estos se desarrollaron inicialmente y se autorizaron para tratar a pacientes con LMC con resistencia o intolerancia al imatinib. Ambos fármacos son inhibidores más potentes de la cinasa de BCR-ABL que el imatinib. En estudios aleatorizados se ha visto posteriormente la superioridad de ambos fármacos respecto al imatinib en su capacidad de inducir una remisión citogenética completa y una remisión molecular mayor después de un año de tratamiento. Por lo tanto, la FDA también los autorizo como tratamiento inicial de pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticada. Ambos fármacos son eficaces frente a prácticamente todas las mutaciones de BCR-ABL (distintas aT3151) que confieren resistencia al imatinib y habitualmente se toleran bien.^{39,40}

Dasatinib

Es un inhibidor de las cinasas de SRC y ABL que se administra una vez al día con una comida. La dosis inicial es de 100 mg/día en la fase crónica y 140 mg/ día en la fase avanzada. Los efectos adversos frecuentes son mielodepresión, retención de líquidos (especialmente derrame pleural), diarrea, exantema y dolor oseo. El dasatinib produce una alteración del funcionamiento plaquetario que puede producir hemorragia digestiva o intracraneal grave asociada a trombocitopenia profunda.³⁹

Nilotinib

Es un análogo del imatinib que se administra a una dosis de 300 mg 2 veces al día en pacientes recién diagnosticados y 400 mg 2 veces por día después del fracaso del imatinib o en la enfermedad en fase acelerada. Los pacientes deben ayunar 2 horas antes y 1 hora después de las tomas para evitar un aumento de la absorción del fármaco, lo que puede provocar prolongación del QT, e incluso se

reportaron muertes súbitas. Los efectos adversos habituales son mielodepresión, artralgias y mialgias, exantema y náuseas. Otras alteraciones de laboratorio producidas por el nilotinib son elevación de la lipasa, hiperglucemias, hiperbilirrubinemia y elevación AST/ALT.³⁹

El objetivo del tratamiento

Debe ser prevenir la progresión hasta enfermedad avanzada utilizando una dosis y un régimen de un fármaco con efectos adversos aceptables. Aunque la consecución de una respuesta completa conlleva una mejoría de la supervivencia, algunos pacientes perderán esta respuesta y tendrán progresión de la enfermedad. Los pacientes que alcanzan una remisión molecular mayor tienen una probabilidad de progresión próxima a cero. Por lo tanto el objetivo del tratamiento debe ser suprimir la enfermedad hasta el menor nivel posible. Esto tiene su máxima importancia en pacientes jóvenes que cabría esperar que vivieran con su enfermedad durante más tiempo. En pacientes ancianos y en los que tienen múltiples comorbilidades puede ser adecuada una citorreducción menos intensiva para evitar la progresión de la enfermedad a lo largo de la vida.⁴⁰

Trasplante de medula ósea

Es el único tratamiento que ha demostrado que es curativo en la LMC, aunque su utilidad en el tratamiento de esta enfermedad ha disminuido debido al gran éxito de los inhibidores de cinasas. El inconveniente del trasplante es que existe un riesgo del 15 a 20 por ciento de mortalidad al cabo de 1 año en pacientes jóvenes y que este peligro aumenta con la edad. En comparación el riesgo de muerte durante el primer año de tratamiento con inhibidores de cinasas es de aproximadamente 2 por ciento en pacientes con una mediana de edad de más de 50 años, y el uso de imatinib antes del trasplante no parece afectar de forma adversa el pronóstico. Por lo tanto, el trasplante de medula ósea se reserva principalmente como tratamiento de último recurso para aquellos pacientes con un riesgo elevado (fase acelerada o fase blástica en el momento del diagnóstico) o

que han mostrado una respuesta subóptima o un fracaso del tratamiento con un inhibidor de cinasas. Los riesgos y beneficios del tratamiento médico frente al trasplante han de individualizarse y comentarse con el paciente a medida que se realiza el tratamiento. El riesgo de recidiva es inaceptablemente elevado si se realiza trasplante de medula ósea en la fase blástica y por lo tanto, no se realiza habitualmente. La enfermedad en fase acelerada también se asocia a un mayor riesgo de recidiva, por lo que cuando existan indicaciones clínicas de que el tratamiento médico no será adecuado debe considerarse el trasplante mientras el paciente se encuentre todavía en fase crónica⁹

Los resultados esperados del trasplante de medula ósea en la LMC es la desaparición del cromosoma Ph. Se ha comunicado una supervivencia prolongada (5-10 años) sin signos de enfermedad en el 60 a 80 por ciento de los pacientes con LMC en fase crónica a los que se ha tratado con trasplante de medula ósea procedente de donantes emparentados. El alotrasplante de donantes no emparentados con compatibilidad 10/10 produce unos resultados de supervivencia aproximadamente un 5% inferiores a los de aquellos pacientes recibe trasplante de donantes emparentados compatibles. Las tasas de supervivencia tras el trasplante parecen alcanzar una meseta al cabo de 3 a 7 años.⁹

Los pacientes jóvenes sometidos a trasplante presentan una probabilidad de muerte relacionada con el trasplante durante el año siguiente al procedimiento de 15 a 20 por ciento. En el 10 al 60 por ciento de los caos se produce una enfermedad de injerto contra huésped grave, y la mortalidad aumenta con la edad y con el grado de disparidad de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) entre el donante y el receptor.¹⁷

Las tasas de supervivencias disminuyen a la mitad cuando se realiza un trasplante en la fase acelerada, y de nuevo a la mitad cuando se realiza durante la fase blástica.¹⁷

Las recidivas de la enfermedad en fase crónica pueden tratarse de forma eficaz con infusiones de linfocitos del donante original sin quimioterapia adicional. Puede esperarse que se produzca una remisión citogenética completa en alrededor del

60 por ciento de los pacientes con LMC en fase crónica tratados con infusión de linfocitos del donante.¹⁷

Tratamiento de la fase acelerada y fase blástica

Los pacientes que se diagnostiquen inicialmente en fase blástica o que evolucionen hacia esta fase, deberían ser tratados en un ensayo clínico o se debería plantear el tratamiento con combinaciones de inhibidores de las cinasas y quimioterapia. Para el tratamiento de la crisis blástica aguda se pueden utilizar los regímenes terapéuticos utilizados para la leucemia linfoblástica con positividad de Ph. Los regímenes de inducción de la leucemia mieloide aguda se pueden combinar con un inhibidor de cinasas para la crisis blástica mieloide. Si se alcanza una segunda fase crónica o acelerada, el trasplante de células madre alógenas es la única opción que confiere una probabilidad de supervivencia a largo plazo.¹⁷

IV.1.11. Pronóstico y evolución

El pronóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica ha cambiado dramáticamente desde la incorporación de los inhibidores de la tirosina cinasa. A partir del diagnóstico la expectativa de vida es similar a la población general.^{41,42}

En un estudio con 5138 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica antes y después de la disponibilidad de inhibidores de la tirosina cinasa, la supervivencia a 5 años fue la siguiente: 15 a 44 años fue de 72 a 86 por ciento, de 45 a 64 años fue de 68 a 76 por ciento, de 65 a 74 años fue de 38 a 51 por ciento, de 75 a 84 años fue de 19 a 36 por ciento.^{42,43}

Por mucho el mayor predictor independiente de los resultados en los pacientes con leucemia mieloide crónica es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes con fase crónica cursan con años de control de la enfermedad, mientras los que son diagnosticados en fase blástica tienen un pronóstico mucho peor.^{14,44}

El riesgo de muerte de leucemia mieloide crónica ha disminuido, el impacto de las comorbilidades ha tomado una mayor importancia en un gran estudio, estima

que la supervivencia a ocho años ha disminuido con un mayor número de comorbilidades, medidas con el Índice de Comorbilidades de Charlson. Esto demuestra que en estos casos las muertes ocurren por complicaciones de otros problemas médicos ^{14,44}.

Existen varios sistemas o escalas para ayudar a predecir la evolución de la enfermedad:

1. Escala de Sokal, identifica 4 variables: tamaño esplénico, porcentaje de blastos, edad y conteo plaquetario (mayor a 700,000), las primeras 3 variables están asociadas a un peor pronóstico.

2. Escala de Hasford o Euro, esta añade eosinofilia y basofilia a el cálculo.

3. Eutos, la cual fue desarrollada en la era de los inhibidores de tirosina cinasa y fue desarrollada y validada con 2060 pacientes enrolados en un estudio prospectivo e intenta ser el mejor predicho con el uso de este tipo de drogas. Esta última es más simple y fácil que las dos anteriores. ¹⁹

Estas escalas proveen información pronóstica para pacientes con leucemia mieloide crónica, pero en general luego que los pacientes obtienen remisión citogenética todos los pacientes en cualquier categoría de riesgo tiene un excelente pronóstico. ^{19,44}

V. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con LMC, en fase crónica, que son tratados con Imatinib como primera opción de tratamiento logran altas tasas de respuesta hematológica y molecular completas

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Respuesta hematológica	Normalización del recuento de células en sangre periférica	Hemograma	De razón
Respuesta molecular	Reducción de $>3\text{-log}$ del nivel de la enfermedad	PCR cuantitativa	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Intervalo numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Escolaridad	Nivel académico alcanzado	Analfabeto Primaria Secundaria Superior Técnico	Ordinal
Procedencia	Lugar donde nace y crece la persona	Rural Urbano	Nominal
Comorbilidades	Enfermedades que padece el individuo	HTA DM	Nominal

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

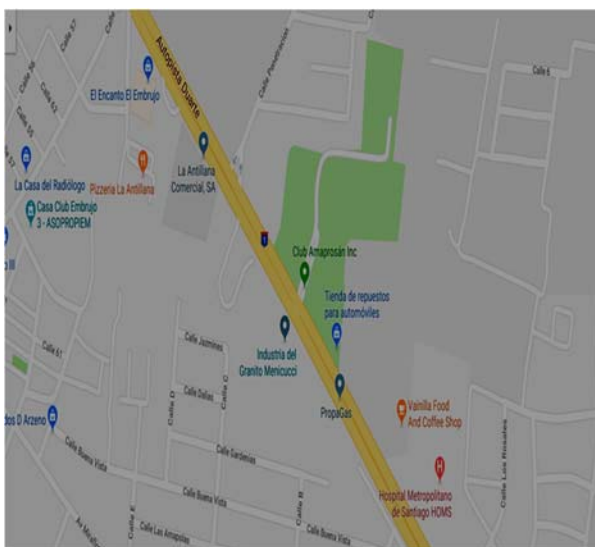
VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, con el objetivo de determinar la respuesta clínica de los pacientes con leucemia mieloide crónica, en fase Crónica, tratados con Imatinib que acuden a consulta de Hematología, en el Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS). (ver anexo XII.1. cronograma).

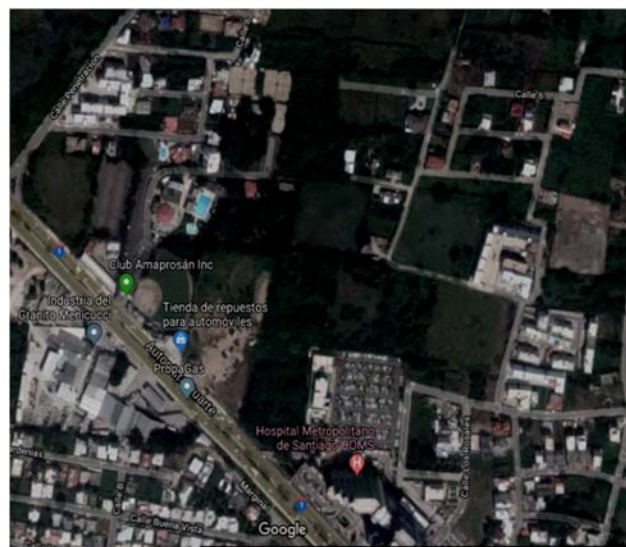
VII.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en el departamento de hematología del Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago (HOMS), El cual se encuentra ubicado en el tercer piso del edificio, delimitado al Oeste por la Autopista Duarte Km 2.8, al Norte con la Calle Penetración, al Sur con la Calle Los Rosales y al Este un amplio terreno sembrado de árboles.

Mapa Cartográfico



Vista aérea



VII.3. Universo

El universo estuvo conformado por todos los pacientes que acudieron a la consulta de Hematología del centro de Cáncer, del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018.

VII.4. Muestra

La muestra estuvo conformada por todos los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica (14 pacientes), que asistieron a la consulta de Hematología, del Centro de Cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De Inclusión

1. Pacientes con leucemia Mieloide crónica en fase crónica.
2. Adultos (≥ 18 años).
3. Pacientes en tratamiento con Imatinib.

VII.5.2. De exclusión

1. Pacientes que no cuenten con la información necesaria.
2. Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase acelerada o Blástica.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de los datos se elaboró un instrumento que contiene 12 preguntas y de estas 4 son cerradas, contiene datos sociodemográficos, como edad y sexo y 8 son abiertas describiendo datos relacionados con la enfermedad como tiempo de diagnóstico y datos relacionados con el tratamiento. (Ver anexo XIII.2. Instrumento recolección de datos)

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos fue llenado en una primera fase a través de una encuesta-entrevista y en una segunda fase mediante la revisión del expediente clínico.

Esta fase fue ejecutada por la sustentante. Esta recolección de datos fue realizada en el mes de Julio 2018. (ver anexo XIII.1.cronograma)

VII.8. Tabulación

Luego del llenado de los formularios la información fue tabulada en Excell.

VII.9. Análisis

Se analizaron los resultados utilizando frecuencia simple y χ^2 considerándose de significación estadística cuando $P < 0.05$.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁴⁵ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del hospital Metropolitano de Santiago, cuya aprobación será 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 serán 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 la investigadora. Todos los informantes identificados durante

esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los 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 del presente anteproyecto, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

Cuadro 1. Respuesta hematológica de acuerdo a la edad en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Edad	Respuesta hematológica				Total	
	Si		No		NO	%
	NO	%	NO	%		
30-39	1	7.14	0	0.00	1	7.14
40-49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
50-59	5	35.71	2	14.28	7	50.00
60-69	4	28.57	1	7.14	5	35.71
70-79	1	7.14	0	0.00	1	7.14
Total	11	78.57	3	21.42	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

Según la información descrita en este cuadro el mayor porcentaje de pacientes lograron respuesta hematológica, siendo el grupo con mayor porcentaje de casos el grupo de pacientes con edades entre los 50 a 59 años, con un 35.71 por ciento de casos. De la misma forma la mayoría de paciente que no lograron respuesta hematológica se encuentran en el mismo grupo de edad, con un 14.28 por ciento de casos.

Cuadro 2. Respuesta molecular de acuerdo a la edad en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Edad (años)	Respuesta molecular				Total	
	Si		No		No	%
	N0	%	N0	%		
30-39	0	0.00	1	7.14	1	7.14
40-49	0	0.00	0	0.00	0	0.00
50-59	4	28.57	3	21.42	7	50.00
60-69	4	28.57	1	7.14	5	35.71
70-79	1	7.14	0	0.00	1	7.14
Total	9	64.28	5	35.71	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos.

El mayor porcentaje de pacientes que lograron respuesta molecular, se encuentran dentro de los grupos de 50 a 59 años y de 60 a 69 años, con igual porcentaje (28.57%), en tanto que el grupo de edad con mayor número de casos que no consiguieron respuesta molecular se encuentran dentro de los 50 a 59 años, con un 21.42 por ciento.

Cuadro 3. Respuesta hematológica de acuerdo al sexo en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Respuesta hematológica	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%	No	%	No	%
Si	8	57.14	3	21.42	11	78.56
No	2	14.28	1	7.14	3	21.42
Total	10	71.42	4	28.56	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

El mayor porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta hematológica corresponde al sexo femenino, con 57.14 por ciento.

Cuadro 4. Respuesta molecular de acuerdo al sexo en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Respuesta molecular	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No	%
	No	%	No	%		
Si	6	42.85	3	21.42	9	64.28
No	4	28.57	1	7.14	5	35.71
Total	10	71.42	4	28.57	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

El mayor porcentaje de pacientes que lograron respuesta molecular corresponde al sexo femenino con 42.85 por ciento de casos.

Cuadro 5. Respuesta hematológica de acuerdo a la escolaridad en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Escolaridad	Respuesta hematológica				Total	
	Si		No		No	%
	N0	%	N0	%		
Analfabeto	0	0.00	1	7.14	1	7.14
Primaria	6	42.85	2	14.28	8	71.42
Secundaria	2	14.28	0	0.00	2	14.28
Superior	3	21.42	0	0.00	3	21.42
Técnico	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Total	11	78.57	3	21.42	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

El mayor grupo de paciente con respuesta hematológica solo alcanzo un grado de educación primaria, con 6 casos, correspondientes al 42.85 por ciento, el mismo rango de escolaridad, se encontró en los pacientes que no lograron respuesta hematológica, con 2 casos correspondientes a 14.28 por ciento.

Cuadro 6. Respuesta molecular de acuerdo a la escolaridad en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Escolaridad	Respuesta molecular				Total	
	Si		No		No	%
	N0	%	N0	%		
Analfabeto	0	0.00	1	7.14	1	7.14
Primaria	6	42.85	2	14.28	8	71.42
Secundaria	1	7.14	1	7.14	2	14.28
Superior	2	14.28	1	7.14	3	21.42
Técnico	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Total	9	64.28	5	35.71	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

En relación a la evaluación de la respuesta molecular de acuerdo al grado de escolaridad, tanto los que lograron dicha respuesta como los que no, el mayor grupo correspondió a la educación primaria con un total de 8 casos, equivalentes al 71.42 por ciento.

Cuadro 7. Respuesta hematológica de acuerdo a la procedencia en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Procedencia	Respuesta hematológica				Total	
	Si		No		No	%
	No	%	No	%		
Rural	5	35.71	2	14.28	7	50.00
Urbana	6	42.85	1	7.14	7	50.00
Total	11	78.56	3	21.4	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

Evaluando la influencia en la respuesta hematológica observamos una distribución igual de casos en el área rural y urbana, con 50 por ciento de casos en cada grupo.

Cuadro 8. Respuesta molecular de acuerdo a la procedencia en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Procedencia	Respuesta molecular				Total	
	Si		No		No	%
	No	%	No	%		
Rural	4	28.57	3	21.42	7	50.00
Urbana	5	35.71	2	14.28	7	50.00
Total	9	64.28	5	35.71	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

Evaluando la influencia en la respuesta molecular observamos una distribución igual de casos en el área rural y urbana, con 50 por ciento de casos en cada grupo.

Cuadro 9. Respuesta hematológica de acuerdo a las comorbilidades edad en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Comorbilidades	Respuesta hematológica				Total	
	Si		No		No	%
	N0	%	N0	%		
HTA	3	21.42	1	7.14	4	28.57
DM	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ambas	3	21.42	0	0.00	3	21.42
Ninguna	5	35.71	2	14.28	7	50.00
Total	11	78.57	3	21.42	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

Al evaluar si las comorbilidades tienen algún papel en la respuesta hematológica, observamos que 5 pacientes (35.71%), no padecen ninguna otra enfermedad, consiguieron buena respuesta hematológica, el mismo patrón se observó en los que no consiguieron la respuesta, con un 14.28 por ciento de los casos sin comorbilidades.

Cuadro 10. Respuesta molecular de acuerdo a las comorbilidades en pacientes que acudieron a consulta de hematología en el centro de cáncer del Hospital Metropolitano de Santiago, Junio 2018

Comorbilidades	Respuesta molecular				Total	
	Si		No		No	%
	N0	%	N0	%		
HTA	3	21.42	1	7.14	4	28.57
DM	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ambas	3	21.42	0	0.00	3	21.42
Ninguna	4	28.57	3	21.42	7	50.00
Total	10	71.42	4	28.57	14	100.00

Fuente: instrumento de recolección de datos

En relación a la relación entre las comorbilidades y la respuesta molecular, observamos, que en el grupo de los que lograron buena respuesta molecular, la mayor cantidad de pacientes (28.57 %) no padecen ninguna comorbilidad, lo mismo observamos en el grupo que no logro la respuesta molecular, con 21.42 por ciento de casos.

IX. DISCUSIÓN

Tanto en Estados Unidos como en Europa, las guías de manejo concuerdan con que al evaluar la medición del BCR-ABL, lo ideal es que este se encuentre en rango inferior a 10 por ciento 3 meses después de iniciar el tratamiento. En tanto que se define como respuesta óptima a los 6 meses cuando el nivel de BCR-ABL es inferior a 1 por ciento y menor a 0.1 por ciento a los 12 meses. E ahí que el conseguir la respuesta hematológica y molecular sea el principal objetivo del tratamiento, ya que esto se asocia a una prolongada sobrevida.

En una investigación publicada en 2010, se evaluó las características de los pacientes que lograron una mejor respuesta hematológica y molecular, observándose que el rango de edad con mejores resultados fueron los mayores de 50 años, en todas las etapas de evaluación. En nuestra revisión el grupo con mejores resultados fueron los pacientes comprendidos entre los 50-59 años.

En una publicación hecha en el Singapore Medical Journal en el 2017, se evaluó la influencia de los factores demográficos encontrando que la mayor parte de los pacientes diagnosticados con LMC pertenecen al sexo masculino, a la vez que la mayor parte de pacientes que lograron respuesta hematológica y molecular adecuada, fueron hombres, a diferencia de nuestra investigación, en la cual la mayor parte de pacientes con adecuada respuesta tanto hematológica como molecular fueron del sexo femenino.

Se evaluó un grupo de 1551 pacientes y el impacto de las comorbilidades en la sobrevida global y en la respuesta y adhesión a inhibidores de la tirocina cinasa, tomando en consideración diferentes grupos de enfermedades como la Diabetes Mellitus, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Eventos cerebrovasculares, Hipertensión, Insuficiencia cardiaca congestiva, hipotiroidismo, y se observó que no hay diferencias en las tasas de remisión entre los pacientes con alguna de estas condiciones o no, en tanto que si se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global, similares hallazgos fueron observados en nuestra revisión, en la cual no se observó diferencia en los grupos

con comorbilidades al momento de conseguir las respuestas hematológica y molecular.

En estudios más amplios se han evaluado diversos factores que influyen en la obtención de la respuesta hematológica y molecular observándose que el factor predictivo más importante en la LMC es la respuesta obtenida con Inhibidor de la tirocina cinasa. La respuesta optima se asocia a mejores resultados a largo plazo.

X. CONCLUSIONES

1. El número total de paciente con remisión hematológica fue de 11, equivalente a un 78.57 por ciento y el número total con remisión molecular fue de 9, equivalente a un 64.28 por ciento.
2. El grupo de edad con mayor número de casos con pacientes en remisión hematológica y molecular, es el correspondiente a 50-59 años.
3. El mayor grupo de pacientes con respuesta hematológica y molecular en relación al sexo, fue el femenino.
4. En relación a la escolaridad, la mayoría de pacientes con adecuada respuesta hematológica y molecular, son los que obtuvieron un grado de educación hasta la primaria.
5. Al evaluar el impacto de las comorbilidades en la obtención de la adecuada respuesta hematológica y molecular, observamos que el mayor grupo de pacientes no padece ninguna otra enfermedad.

XI. RECOMENDACIONES

1. Luego del diagnóstico de Leucemia mieloide crónica, es imprescindible la selección adecuada del inhibidor de tirosina cinasa más adecuado.
2. Siempre debe explicársele al paciente la importancia de la continuidad del tratamiento y crear una correcta adherencia al mismo, en vista de que esto determinara la adecuada respuesta al tratamiento.
3. Informar al paciente sobre los efectos secundarios de los inhibidores de la tirocina cinasa, el manejo de estos para de esta forma evitar el abandono del tratamiento de forma injustificada.
4. Fomentar las visitas periódicas y evaluación apropiada a fin de identificar tempranamente los pacientes con falla terapéutica y realizar un cambio oportuno del tratamiento.
5. Conversar con el paciente sobre los costos del fármaco, tiempo que requerirá la utilización del mismo a fin de realizar planes sobre el aspecto económico, que tanta importancia tiene en nuestro país.
6. Orientar al paciente sobres planes alternativos para la obtención del fármaco, a través de organizaciones gubernamentales o fundaciones sin fines de lucro, orientadas a proveer recursos económicos o medicamentos a pacientes con leucemia mieloide crónica.
7. Fomentar asociaciones de paciente con la misma enfermedad mediante la cual puedan obtener apoyo psicológico y emocional lo cual se traduce en mayor apego al tratamiento.
8. Proveer al paciente material educativo en lenguaje apropiado, sobre la enfermedad y el tratamiento.

XII. REFERENCIAS

1. Druker B, Sawyers C, Kantarjian H, Resta Fernandez S, Ford J. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001; 344:1038-1042.
2. Druker B, Guilhot F, O'Brien F, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J med.* 2006; 355:2408-17.
3. Pavlovsky C, Fernandez I, Pavlovsky M, Sackmann F, Remaggi G. Diez años de seguimiento y monitoreo de 87 pacientes con leukemia mieloide crónica tratados con inhibidores de la cinasa de tirosina: experiencia en FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina. *Rev Hematol Mex.* 2011;12 (1):11-16.
4. Ibarra A, Sosa L, Garces O, Aguilar L, Rubio B, Vega A. Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leukemia mieloide crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52 (3):266-269.
5. Avila Cabrera O, Expósito Delgado Y, González Pinedo L, Espinosa Estrada E, Hernández Padrón C. Aspectos diagnósticos, evolutivos y terapéuticos de la leucemia mieloide crónica. *Rev cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2014;30 (1):47-58.
6. Larripa I, Ruiz M, Gutiérrez M, Bianchini M. Recomendaciones metodológicas para el monitoreo molecular BCR-ABL1 en pacientes con leucemia mieloide crónica por PCR cuantitativa en tiempo real. *Medicina.* 2017;77 (1): 61-72.
7. Goldman J. Initial treatment for patients with cml. *Hematology.* 2009; 453-460.
8. Sanchez Martin M, Sánchez García I. Inhibidores de BCR-ABL como un abordaje molecular de la leucemia mieloide crónica. *Rev Oncol.* 2000; 4(2).
9. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy; seeking a cure. *JMCP.* 2007;13 (8): S8-S12.

10. Fuderl S. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;34 (3): 164-72.
11. García M, Martínez L, Martín M, Seoane T, Fernández E, Calleja T. Study on adherence to treatment with imatinib in chronic myeloid leukaemia and its association with therapeutic response. *Farm. Hosp.* 2016;40(3);141-149.
12. Aristizabal J, Chandia M, Del Cañizo M, Sánchez F. Microambiente medular en la leucemia mieloide crónica: su relación con la enfermedad y la respuesta al tratamiento. *Rev Med Chile.* 2014; 142:599-605.
13. Deininger M. Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. *ASH. Education Book.* 2008 (1):418.
14. Morales C, Torres Cárdenas v, Valencia J, Ribon G, Manrique R. Leucemia Mieloide Crónica: diagnóstico y tratamiento. *Revista CES Medicina.* 2010; 24 (1):97-108.
15. Patiño Zapata C, Jaramillo Pérez L, Medina Gómez L, Orozco Jiménez L, Galves Cárdenas K, Acevedo Toro P. Análisis de metilación en pacientes con leucemia mieloide crónica en diferentes instituciones médicas de medellin. *Rev Arch Med Camaguey.* 2017: 21(2).
16. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. 2012;118 (12).
17. Schiller G, Casciato D y Paquette R. Leucemias crónicas. En: *Manual de oncología clínica.* Philadelphia (EE. UU): Lippincott Williams And Wilkins, 2012:590-601.
18. Spivak J. Myeloproliferative neoplasms. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376 (22).
19. Hoschhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F, Janssen M, Hjorth-Hansen H, Richter J. Chronic myeloid leukaemia: Esmo clinical practice guidelines. *Ann oncol.* 2017;28 (4):41-51.

20. Mela M, Giere I, Fernandez I, Pavlovsky M, Intile D, Pavlovsky C. Leucemia Mieloide crónica, monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con imatinib. *Medicina*. 2017;77 (3): 161-166.
21. López J, Rico H, Portillo M. Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52 (3):262-265.
22. Ahmed W, Van Etten R. Alternative approaches to eradicating the malignant clone in chronic myeloid leukemia: tyrosine-kinasa inhibitor combinations and beyond. *Rev Hematology*. 2013: 189- 200.
23. Novoa J, Teixeira R. Inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, un cambio en el paradigma. *Rev Hematol Mex*. 2014; 15 (2):69-75.
24. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Hematol*.2012; 87; 1038-1045.
25. Mauro M. Goals for chronic myeloid leukemia tk inhibitor treatment: how Little disease is too much? *Rev Hematology*; 2014:234-239.
26. Radich J. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? *Hematology*. 2012:104- 110.
27. Larson R. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Hematology*. 2015: 250- 256.
28. Avilés S, Chávez A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina: la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Gaceta Medica de México*. 2013; 149:646-54.
29. Krause D, Van Etten R. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005; 353:172-187.
30. Golman J. Initial treatment for patients with cml. *Hematology*. 2009;453-461
31. Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjem D, Kuan K, Radich J, Oderda G, Brixner D, Siebert U. Effectiveness and cost-effectiveness of sequential treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the United States: a decisión analysis. *Leukemia Research and Treatment*. 2015.

32. Yeung D, Mauro M. Prognostic significance of early molecular response in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2014;240-243. Deining M. Molecular monitoring in cml and the prospects for treatment-free remissions. *Hematology*. 2015: 257- 263.
33. Tyeung D, Branford S. Monitoring disease response on chronic-phase chronic myeloid leukemia: the age of molecular assays? *Hematology*. 2012;111-114.
34. Okumara L, Antunes V, Aguiar K, Farias T, Andrzejewski V, Funke V. Tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia: defining the role of social risk factors and non adherence to treatment. *Pharmacy Practice*. 2015;13 (2):550.
35. Bee P, Sekaran V, NG R, Kweh T, Gan G. The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real world medical centre in a developing country. *Singapore med j*. 2017;58 (3):150-154.
36. Jabbour E, Cortes J, Hagop M, Kantarjian M. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo clin proc*. 2009; 84 (2):161-169.
37. Marin D, Bazeos A, Mahom F, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J clin oncol*. 2010; 28 (14): 2381- 2388.
38. Santos J, Báez E, Salas A. Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. *Gac Med Mex*. 2016; 152:334-338.
39. Sweet K, Oehler V. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia: when is this a safe option to consider? *Hematology*. 2013: 184- 188.

40. Sower H, Bjorkholm M, Dickman P, Anderson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J clin oncol.* 2016; 20 (24): 2851-7.
- Andrew M, Brunner MD, Campegotto MS, Sadrzadeh H. Trend in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2013;119 (14).
41. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012; 118 (12):3123-27.
42. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, Hanfstein B, Fabarius A, Kraemer D, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized cml study IV. *Blood.* 2015; 126 (1):42-49.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

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

XIII.2 Instrumento de recolección de los datos

RESPUESTA HEMATOLOGICA Y MOLECULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EN FASE CRONICA TRATADOS CON IMATINIB, QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGIA DEL CENTRO DE CANCER DEL HOSPITAL METROPOLITANO DE SANTIAGO, JUNIO 2018

Numero de caso _____

Fecha _____

1) Edad _____ años

Sexo F__M__

Escolaridad Analfabeto__ Primaria__ Secundaria__ Superior__ Técnico__

Procedencia Rural__ Urbana__

Residencia _____

Comorbilidades HTA__ DM__ IRC__

2) Leucemia Mieloide Crónica-Fase crónica

Respuesta Hematológica _____

Respuesta Molecular _____

3) Imatinib

Años de tratamiento _____

Dosis _____

Adherencia al tratamiento _____

XIII.3. Costos y Recursos			
1 sustentante			
1 asesor (metodológico y clínico)			
Personal médico calificado en número de uno			
Personas que participaron en el estudio			
XIII.3.1. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	200.00	480.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	1 unidades	4.00	4.00
Bolígrafos	2 unidades	30.00	60.00
Sacapuntas	1 unidades	3.00	3.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM;			
20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 93			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 210	1 unidades	750.00	1500.0
Calculadoras	1unidades	150.00	150.0
Papelería (copias)	1200 copias	3.00	420.00
Encuadernación	2 informes	200.00	400.00
Alimentación			1,200
Transporte			10,000
Inscripción al curso			15,000
Inscripción del anteproyecto			3000.00
Inscripción de la tesis			3000.00.
			Total 35,227

XIII.4. Evaluación

Sustentante

Dra. Elena Inoa Jiménez

Asesores

Dra. Minerva Cornelio

Asesor Clínico

Rubén Darío Pimentel

Metodológico

Jurado

Autoridades

Dra. Esmedalys Romero
Coordinador Residencia

Dr. César Matos
Jefe de Departamento

Dr. John González
Jefe de Enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de Pos-Grado.

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la salud.

Fecha de presentación _____

Evaluación _____