



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA FAVORABLE EN
TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA HOSPITAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2014-2018

PRESENTADA POR
ALFONSO GERARDO CÉSPEDES CASTAÑEDA

ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ
2019



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA FAVORABLE EN
TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2014-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
ALFONSO GERARDO CÉSPEDES CASTAÑEDA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

| | Págs. |
|--|-------|
| Portada | i |
| Índice | ii |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 1 |
| 1.1 Descripción del problema | 1 |
| 1.2 Formulación del problema | 3 |
| 1.3 Objetivos | 3 |
| 1.4 Justificación | 4 |
| 1.5 Viabilidad y factibilidad | 5 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes | 6 |
| 2.2 Bases teóricas | 10 |
| 2.3 Definición de términos básicos | 18 |
| CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES | 24 |
| 3.1 Formulación de la hipótesis | 24 |
| 3.2 Variables y su operacionalización | 24 |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA | 28 |
| 4.1 Tipos y diseño | 28 |
| 4.2 Diseño muestral | 28 |
| 4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos | 29 |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos | 30 |
| 4.5 Aspectos éticos | 30 |
| CRONOGRAMA | 31 |
| PRESUPUESTO | 32 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 33 |
| ANEXOS | |
| 1. Matriz de consistencia | |
| 2. Instrumentos de recolección de datos | |
| 3. Consentimiento informado | |

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa que representa aproximadamente el 15-20% de casos nuevos de leucemia en adultos (1). Según la sociedad americana de cáncer, se estima que, en 2017, se reportaron 8950 casos nuevos de LMC en los Estados Unidos, de los cuales 1080 fallecieron por esta enfermedad. La incidencia anual publicada varía desde 0.4/100 000 habitantes en países no occidentales hasta 1.75/100 000 habitantes en los Estados Unidos (2).

La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad hasta los 75 a 80 años. En Europa, la media de edad del diagnóstico se ha establecido según registros poblacionales entre 57 a 60 años, y es su incidencia muy rara en población pediátrica, con 0.6 a 1.2 por millón de habitantes. La incidencia es mayor en población masculina que femenina con una relación de 1.2 a 1.7 (2).

La patogénesis de esta enfermedad es debido a la fusión del gen de la Leucemia Murina de Ableson (ABL1) en el cromosoma 9, con el gen BCR del cromosoma 22. Esto resulta en la expresión de la oncoproteína BCR-ABL1, la cual activa aberrantemente, una tirosina quinasa que promueve el crecimiento y replicación celular, a través de diversas vías celulares, por lo que la terapia actual consiste en la utilización de medicamentos conocidos como inhibidores de tirosin quinasa (ITK), los cuales interfieren con la activación de la tirosin quinasa, con lo que se controla así la leucemogénesis (3).

Antes del tratamiento con ITK's, la media de sobrevivida con otras terapias era de aproximadamente seis años, pero desde el año 2000, el año de introducción de imatinib (primer ITK), la mortalidad anual de LMC disminuyó de 10-20% a 1-2%. En consecuencia, la prevalencia de LMC en los Estados Unidos, estimada en aproximadamente 25 000-30 000 en el 2000, aumentó a un estimado de 80 000-100 000 en 2015, y alcanzará una meseta de alrededor de 180 000 casos para 2050 (2).

El estudio para la detección y seguimiento del gen de fusión BCR/ABL1, se puede realizar por varios métodos, como el estudio de cariotipo, hibridación fluorescente in-situ (FISH) y por estudio cuantitativo en tiempo real de RT-PCR (RT-qPCR). La terapia dirigida con ITK's reduce drásticamente la carga de células leucémicas en la LMC, por esto, los bajos niveles de enfermedad residual mínima (ERM) típicamente lograda durante la terapia, exigen un ensayo de monitorización sensible para una confiable detección y cuantificación. El RT-qPCR ha demostrado ser un método de laboratorio efectivo y clínicamente validado para cuantificar los niveles de transcrito de BCR/ABL1 y asignar el nivel de respuesta al tratamiento (4).

Existen diferentes tipos de ITK's para el tratamiento de la LMC. El objetivo principal fue llevar al paciente a una respuesta óptima para maximizar su pronóstico a largo plazo. A pesar de que cada uno de los ITK disponibles ofrece algún nivel de respuesta en la mayoría de los pacientes, la capacidad de inducir respuesta óptima y prevenir la progresión de la enfermedad, puede diferir notablemente entre los ITK y el tipo de paciente. Las respuestas más profundas y rápidas al tratamiento con ITK's están asociadas con mejores resultados a largo plazo y una mayor supervivencia libre de enfermedad, así como aquellos que no logran una respuesta adecuada presentan un peor resultado (5).

En el Perú, actualmente, se tiene pocos registros de la prevalencia e incidencia de esta enfermedad, así como otros estudios acerca del tratamiento y su respuesta en la era post ITK's. De acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2004, la LMC es una de las cinco neoplasias más frecuentes, especialmente en varones. Ello representa la sexta causa de muerte por cáncer (4.5% del total de defunciones en el año 2004) (6). Estos datos podrían haber variado, luego del inicio de uso del tratamiento con ITK's.

En el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, no contamos con estudios que registren las características poblacionales de los pacientes de hematología que presenten leucemia mieloide crónica. Este es un grupo poblacional importante que recibe tratamiento de forma crónica para su enfermedad de fondo, y presenta, algunas

veces, falla al tratamiento de causa desconocida. Existe riesgo de progresión y muerte eventual por enfermedad de fondo.

Las respuestas terapéuticas a los ITK's en LMC, rara vez, son equivalentes a curas. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad residual permanece y las interrupciones del tratamiento a menudo son seguidas por recurrencia. En consecuencia, la terapia de ITK durará toda la vida para la mayoría de los pacientes, por lo que es necesario conocer en nuestra población el nivel de respuesta al tratamiento, así también describir factores asociados al éxito del mismo, como la adherencia a la medicación y resistencia de la enfermedad al ITK usado. Esto llevaría a optimizar la terapia, poder prevenir en algunos casos la falla del tratamiento y aumentar nuestra tasa de éxito en el manejo de esta enfermedad.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores asociados a la respuesta favorable en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en los años 2014-2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar cuáles son los factores asociados a la respuesta favorable en el tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica, en fase crónica, en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2014-2018.

Objetivos específicos

Establecer si el apego al tratamiento y/o el conocimiento de la enfermedad influyen en la respuesta favorable de la enfermedad.

Determinar la relación entre la velocidad de respuesta al tratamiento (3, 6, 12 meses) y el resultado favorable de la enfermedad.

Conocer la relación entre los valores del hemograma al debut (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) y la respuesta favorable del tratamiento.

Conocer la relación entre la hepatoesplenomegalia al debut y la respuesta favorable del tratamiento.

Conocer si el tratamiento previo con otro ITK influye en la respuesta favorable del tratamiento.

Identificar la relación entre la edad con la respuesta favorable al tratamiento.

Identificar la relación entre el sexo con la respuesta favorable al tratamiento.

Conocer la relación entre conductas de riesgo (tabaquismo, alcoholismo) y la respuesta favorable al tratamiento.

Determinar la relación entre la presencia de otras enfermedades (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, neoplasias previas), y la respuesta favorable del tratamiento.

1.4 Justificación

La presente investigación es un estudio importante, pues actualmente existe un tratamiento dirigido para la LMC, como es el uso de ITK's para controlar esta enfermedad, pero a pesar de este tratamiento sigue habiendo casos de pacientes que no responden como se espera, y evolucionan desfavorablemente, muchas veces con un desenlace fatal.

Asimismo, no se cuenta con estudios similares realizados en nuestro país que identifique los factores que influyen en la respuesta favorable del tratamiento en pacientes con LMC, por lo que al realizar un estudio para investigar estos factores favorecería, a este grupo poblacional, en cuanto al pronóstico de la enfermedad.

Es importante un estudio de estas características en nuestra población, ya que los que existen actualmente se han realizados en poblaciones diferentes a la nuestra y de no contar con esta información, no podríamos evitar con mayor eficacia la progresión de la enfermedad y muerte por la misma.

El hospital cuenta con el servicio de Hematología que atiende una población importante de pacientes con LMC, por lo que se podría desarrollar este proyecto en dicha institución para reconocer los factores que influyen en una respuesta favorable a esta patología en nuestro medio y en el hospital, para poder dar recomendaciones y mejorar los resultados del tratamiento.

Esta investigación servirá como punto de partida para nuevos estudios que busquen estudiar esta patología, así como la respuesta al tratamiento para poder realizar estrategias y planes de intervención para asegurar un buen control de la enfermedad.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, pues la información necesaria para realizarla pertenece a pacientes que se atienden en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, cuya dirección ha autorizado la ejecución del presente proyecto. El instrumento, para obtener la información, se podrá difundir a los médicos del servicio ya que los mismos están dispuestos a colaborar con el proyecto.

Asimismo, este estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que garanticen el desarrollo de la investigación sin dificultades.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2017, Mela MJ et al., en la ciudad de Buenos Aires, en una fundación para combatir la leucemia, realizó un estudio de tipo retrospectivo, en el que se brinda información del monitoreo y resultados del tratamiento con imatinib, así como la importancia de la respuesta temprana al tratamiento. Se incluyó como población de estudio 106 pacientes que estaban en tratamiento con imatinib por un periodo de 5.8-117 años (8.9 años mediana). La supervivencia global fue de 93%. La obtención de respuesta en los objetivos temporales específicos (6, 12 meses) se asoció con mayor supervivencia libre de falla: 87% vs. 56%, $p = 0.007$; 90% vs. 69% $p = 0.01$ y mayor adquisición de respuesta molecular 4.0: OR 5.6 (IC 95% 1.6-19.0) $p = 0.003$; OR 5.3 (IC 95% 1.4-21.0) $p = 0.006$ (7).

Geissler J et al., en el año 2017, realizó una encuesta en línea en 12 idiomas. Se inscribieron 2151 pacientes con LMC de 63 países desde septiembre 2012 a enero de 2013. Se buscaron los factores que influyen en la adherencia al tratamiento y formas de mejorarla. Se encontró que 32.7% de los participantes fueron altamente adherentes, 46.5% estaban en el medio y 20.7% en la baja adherencia grupo. Factores que aumentan la probabilidad de estar en el grupo de alta adherencia son: mayor edad, sexo masculino, manejo de efectos secundarios, solo una tableta por día y sensación bien informado sobre CML por el doctor (8).

En 2016, Bower H et al., publicaron un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, en el que se analizaron a los pacientes con LMC en el Registro Sueco de Cáncer desde 1973 a 2013, para evaluar cómo estos cambios afectaron la esperanza de vida de los pacientes con LMC. Se analizó 2662 pacientes y se evidenciaron mejoras en la esperanza de vida de estos pacientes durante el período de estudio; mejoras más grandes fueron vistas en las edades más jóvenes. Los pacientes de todas las edades diagnosticados, en 2013, perdieron, en promedio, 3 años de vida como resultado de LMC (9).

Lin HX et al., en 2015, realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, en el que revisaron 345 pacientes registrados en la base de datos LMC, en el Laboratorio de Genética del Cáncer de Hamilton Health Sciences (HHS), Ontario, Canadá, durante el período de abril de 2004 a agosto de 2013. Se encontró que los hombres tenían una tasa más baja de RMM (respuesta molecular mayor) que las mujeres (63.3% contra 81.6%, $P = 0.006$) y un tiempo más corto para la recaída (mediana de 354 vs. 675 d, $P = 0.049$) (10).

Mahon FX et al. ejecutaron los resultados del estudio Euro-Ski, para buscar la detención del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica con respuesta molecular profunda, en donde, desde junio de 2012 hasta diciembre de 2014, se reunió 821 pacientes con LMC en fase crónica (FC) en 11 países europeos pertenecientes a la Red Europea de Leucemia (ELN). De los evaluados, 750 tenían datos moleculares evaluables para la estimación de sobrevida libre de recaída molecular (MRFS). De estos, 348 perdieron la respuesta molecular mayor (MMR) y cinco murieron en remisión; MRFS fue del 62% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 59% - 67%) a los 6 meses (m), 56% (IC: 52% - 59%) a 12 m y 52% (IC: 48% - 56 %) a 24 m (11).

En 2015, Sasaki K et al. publicaron un análisis de cohortes, en el que incluyeron datos de pacientes con LMC en fase ITK en el MD Anderson Cancer Center, desde el 30 de julio de 2000 hasta el 17 de septiembre de 2012. El análisis incluyó a 483 pacientes; 271 recibieron imatinib, 105 recibieron nilotinib y 107 recibieron dasatinib. La mayoría de los pacientes tenían menos de 65 años y ningún paciente tenía más de 85 años. La mediana de seguimiento fue 99.4 meses (IQR 44.9-121.6), momento en el que 53 (11%) pacientes habían muerto. La supervivencia global a cinco años en pacientes con LMC-FC disminuyó en las categorías de mayor edad. Para toda la población de pacientes con LMC-FC, la supervivencia a cinco años fue solo ligeramente menor que la de la población general combinada (supervivencia relativa 94,7% [95% 92.1-97.4]) (12).

Winn A et al., en 2016, en Estados Unidos, recopilaban casos de pacientes mayores de 66 años con el diagnóstico de LMC entre 2007 a 2011. Se utilizaron los datos de SEER-Medicare, y se reunieron 393 casos. El 68% iniciaron el tratamiento con

ITK dentro de los 180 días después del diagnóstico. En el análisis multivariado, las personas con subsidios de costo compartido, edad más temprana, menor comorbilidad, y año de diagnóstico más tardío, fueron significativamente más probables que iniciaran ITK. Entre los iniciadores de ITK, el 61% fueron adherentes; la adherencia fue menor para las personas de 80 años o más en comparación con 66 a 69 años (13).

Saußele S et al., en el año 2016, realizaron un estudio sobre la influencia de las comorbilidades sobre la tasa de remisión y la supervivencia general en pacientes con LMC. Los participantes de CML-Study IV, un ensayo aleatorizado de cinco brazos diseñado para optimizar el tratamiento con imatinib. Se analizaron para detectar comorbilidades en el momento del diagnóstico usando el índice de comorbilidades de Charlson (CCI). Los puntajes de CCI fueron: CCI 2: n = 589, CCI 3 o 4: n = 599, CCI 5 o 6: n = 229, y CCI \geq 7: n = 102. No se observaron diferencias en las incidencias acumuladas de fase acelerada, crisis blástica o tasas de remisión entre los pacientes en los diferentes grupos de ICC. Mayor CCI se asoció significativamente con menores probabilidades de OS. Las probabilidades de supervivencia global a 8 años fueron del 93.6%, 89.4%, 77.6% y 46.4%, para pacientes con CCI 2, 3-4, 5-6 y \geq 7 (14).

Gambacorti-Passerini et al., en el año 2010, en la Universidad de Milano Bicocca, Italia, realizaron un estudio multicéntrico para objetivar los resultados y efectos del tratamiento con Imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica. Se registraron 139 eventos adversos graves, de los cuales el 19.4% estuvo relacionado con imatinib. Se tuvieron 830 eventos adversos no serios en el 53% de los pacientes; 560 (68%) estaban relacionados con imatinib. Las más frecuentes fueron calambres musculares, astenia, edema, fragilidad de la piel, diarrea, tendón o lesiones de los ligamentos. Diecinueve pacientes (2,3%) suspendieron el imatinib, debido a efectos tóxicos relacionados con el fármaco (15).

El 2015, Pérez Jacobo et al., en México, publicaron un estudio sobre factores pronósticos, respuesta al tratamiento y supervivencia en pacientes con Leucemia Mieloide crónica en fase blástica. Se evidenció una mediana de supervivencia global en los pacientes, cuya enfermedad respondió al tratamiento, de siete meses,

con una supervivencia media libre de enfermedad de cinco meses. Actualmente, uno de cada tres pacientes que se sometieron a trasplante de células madre hematopoyéticas sigue vivo. El análisis reveló que la terapia linfóide de la enfermedad en crisis blástica y el uso de TKI tuvo un impacto positivo estadísticamente significativo, mientras la edad > 60 años, la hemoglobina <10 g/dL y el cariotipo complejo fueron factores pronósticos negativos estadísticamente significativos (16).

Villemagne et al., en 2017, en Australia, ejecutaron un estudio sobre las percepciones de los pacientes con respecto a la remisión sin tratamiento en la leucemia mieloide crónica. Se analizaron las respuestas de 87 pacientes que contestaron una encuesta que exploraba las percepciones de los pacientes sobre la remisión sin tratamiento. El 81% de los participantes indicaron que estarían dispuestos a intentar la remisión sin tratamiento. Ninguna variable demográfica o relacionada con CML en la encuesta se asoció significativamente con la disposición. En el análisis cualitativo, las motivaciones más comunes para la remisión sin tratamiento fueron la toxicidad por TKI y la conveniencia. La razón principal para la renuencia fue el temor a las consecuencias de detener el TKI (17).

Pavkovic et al., en el año 2015, en la república de Macedonia, se ejecutó un estudio sobre la respuesta molecular en pacientes con leucemia mieloide crónica, tratados con Imatinib. Se analizaron a 53 pacientes tratados con imatinib como primera o segunda línea. Solo 15 pacientes fueron tratados con Imatinib como terapia de primera línea, mientras que 38 pacientes fueron tratados previamente con hidroxiurea y / o interferón. Los resultados mostraron un porcentaje menor de pacientes con respuesta molecular mayor, principalmente, debido al hecho de que una mayor proporción de pacientes recibieron un tratamiento previo intenso con hidroxiurea o Interferón durante un período prolongado de tiempo, antes del tratamiento con imatinib, siendo factores de riesgo importante para la adquisición de anomalías moleculares y citogenéticas adicionales responsables de la resistencia a la imatinib y la mala respuesta al tratamiento (18).

2.2 Bases teóricas

Leucemia mieloide crónica (LMC)

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la producción desregulada y la proliferación descontrolada de granulocitos maduros y en maduración, con una diferenciación normal.

La LMC está asociada con la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), que se encuentra en el cromosoma 22 y es generado por la translocación recíproca del gen ABL1 ubicado en el cromosoma 9 al gen BCR ubicado en el cromosoma 22 que da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1. Este gen codifica la proteína BCR-ABL1 que tiene una actividad de tirosina quinasa potenciada de manera persistente. Estas quinasas activadas aberrantemente alteran las vías de señalización corriente abajo, causando proliferación, detención de la diferenciación y resistencia a la muerte celular (19).

Cromosoma Filadelfia (Ph)

El cromosoma Filadelfia (Ph), como ya se mencionó, es el cromosoma 22 truncado, generado por la translocación recíproca $t(9; 22)(q34; q11)$, puede presentar tres híbridos de genes de fusión BCR-ABL1, que codifican las isoformas de proteína BCR-ABL1 p210, p190 y p230, llamados así por su peso molecular, el cual es dado por el punto de corte genómico de BCR y ABL1. p210BCR-ABL1 se detecta con mayor frecuencia en LMC y, ocasionalmente, en leucemia linfobástica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). p190BCR-ABL1 constituye el transcrito BCR-ABL1 menor, se detecta comúnmente en LLA de células B y, ocasionalmente en LMA, pero rara vez se observa en LMC. p230BCR-ABL1, se genera por la fusión de casi todo el gen BCR con el gen ABL1 y se considera un marcador de diagnóstico molecular para la leucemia mieloide crónica neutrófilica (LMC-N) (20).

LMC representa aproximadamente del 15 al 20 por ciento de las leucemias en adultos. Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100 000, con un ligero predominio masculino. La mediana de la edad de presentación es de aproximadamente 50 años para los pacientes incluidos en estudios clínicos, pero

la edad media real de los datos de registro del cáncer puede ser 10 años mayor (21).

LMC: Fases de la enfermedad

LMC tiene un curso clínico trifásico: una fase crónica, que está presente en el momento del diagnóstico en aproximadamente el 85 por ciento de los pacientes; una fase acelerada y crisis blástica, una afección que se asemeja a la leucemia aguda. La LMC generalmente progresa desde una enfermedad relativamente indolente (denominada fase estable crónica), fácilmente controlada con agentes orales, hasta un trastorno más agresivo (fase acelerada), durante el cual el control de la enfermedad es más difícil de lograr (22).

Se han aplicado diversas definiciones a la fase acelerada. La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), define la fase acelerada (FA) como pacientes con LMC que muestran una o más de las siguientes características (23):

- 10 a 19 por ciento de blastos en la sangre periférica o en médula ósea.
- Basófilos en sangre periférica ≥ 20 por ciento.
- Plaquetas $< 100\ 000$ / microL, sin relación con la terapia.
- Plaquetas $> 1\ 000\ 000$ / microL, que no responde a la terapia.
- Esplenomegalia progresiva y aumento del recuento de glóbulos blancos, que no responde a la terapia.
- Evolución citogenética (definida como el desarrollo de anomalías cromosómicas además del cromosoma Filadelfia).

Prácticamente, en todos los pacientes tratados con agentes quimioterapéuticos paliativos y en algunos pacientes tratados con ITK`s, la enfermedad culmina en una leucemia aguda, denominada crisis blástica. Antes de la disponibilidad de ITK`s, esta fase se producía aproximadamente de tres a cinco años después del diagnóstico de LMC y 18 meses después del inicio de la fase acelerada. En algunos pacientes, la progresión a crisis blástica podía ocurrir sin una fase acelerada previa evidente (23).

La fase blástica o crisis blástica (CB), generalmente, se define por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos (23):

- $\geq 20\%$ de blastos en sangre periférica o médula ósea.
- Presencia de infiltrados blásticos extramedulares.

Diagnóstico de LMC

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se puede sospechar en base al conteo diferencial y las características típicas del hemograma. Se obtiene la confirmación del diagnóstico por la identificación del cromosoma Filadelfia o transcritos de BCR-ABL1, o ambos, en las células de sangre periférica o médula ósea. En el 5% de los casos, el cromosoma Filadelfia no se puede detectar y la confirmación del diagnóstico depende de la confirmación de la fusión BCR-ABL1 por hibridación fluorescente in situ (FISH) o por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) (24).

Las biopsias de médula ósea (MO) tomadas en el momento del diagnóstico muestran un aumento de la celularidad, debido a la proliferación de la mielopoyesis en todas las etapas de la maduración con predominio de formas maduras. La basofilia es común, y los eosinófilos pueden ser prominentes. Los megacariocitos son más pequeños de lo normal con núcleos hipolobulados. Moderada a marcada fibrosis de reticulina se encuentra en aproximadamente 30% de los casos. Se puede observar células Pseudo-Gaucher e histiocitos azul marino (24).

Signos y síntomas de LMC

Cerca del 50% de los pacientes con LMC diagnosticados en Europa son asintomáticos. La enfermedad se diagnostica con frecuencia después que se realizan exámenes de sangre por alguna razón no relacionada. En el momento del diagnóstico, la mayoría (90% -95%) pacientes con LMC se encuentran en FC, la FA inicial es rara (25).

Los signos y síntomas comunes de LMC-FC son resultado de la anemia y esplenomegalia. Estos incluyen fatiga, pérdida de peso, malestar y dolor o sensación de plenitud en el cuadrante superior izquierdo. Las manifestaciones raras

incluyen sangrado (asociado con un bajo conteo de plaquetas y/o disfunción plaquetaria), trombosis (asociada a trombocitosis y/o marcada leucocitosis), artritis gotosa (niveles elevados de ácido úrico), hemorragias retinianas y ulceración gastrointestinal superior (a partir de niveles elevados de histamina debido a la basofilia) (25).

Los síntomas leucoestásicos (priapismo, disnea, somnolencia, pérdida de coordinación, confusión), debido a las células leucémicas que se encuentran en los vasos sanguíneos son poco comunes en FC a pesar de que los glóbulos blancos se encuentran a menudo, por niveles superiores a $100 \times 10^9 /L$. La esplenomegalia es el signo más consistente, detectada en 40% -50% de los casos. La hepatomegalia es menos común. La infiltración extramedular (aparte del bazo y el hígado) es rara. La presencia de dolores de cabeza, dolor óseo, artralgias, infarto esplénico y fiebre son más frecuentes en fases de transformación de la LMC (25).

Pronóstico de la enfermedad

El riesgo relativo y pronóstico de un paciente con LMC puede calcularse y usar datos clínicos y hematológicos siempre que se hayan recogido antes de cualquier tratamiento. Para eso, se han diseñado varios sistemas de puntuación en un intento de predecir el resultado de la enfermedad (26):

La puntuación pronóstica de Sokal, por ejemplo, identificó cuatro variables clínicas: tamaño del bazo, porcentaje de blastos, edad y recuento de plaquetas $> 700\,000 / \text{microL}$. Los tres primeros se comportaron como variables continuas con un pronóstico progresivamente peor en valores más altos (26).

El puntaje de Hasford o Euro, que agrega eosinofilia y basofilia al cálculo, se desarrolló para pacientes con LMC que reciben tratamiento con interferón y parece comportarse de manera similar (26).

El puntaje del European Treatment and Outcome Study (EUTOS) fue desarrollado y validado con los datos de 2060 pacientes incluidos en estudios prospectivos de imatinib, y está destinado a ser un mejor predictor de las respuestas clínicas a ese fármaco. La puntuación de EUTOS es sustancialmente más simple que las

puntuaciones de Sokal o Hasford y se basa únicamente en el porcentaje de basófilos y el tamaño del bazo. Los pacientes podrían dividirse en grupos de bajo y alto riesgo con tasas de supervivencia libre de progresión después del tratamiento con imatinib a los cinco años del 90 y 82 por ciento, respectivamente.

Este nuevo puntaje requiere solo dos variables y tiene un poder predictivo más alto que los puntajes de Sokal o Euro. Los pacientes de alto riesgo definidos por este sistema de puntuación tienen una probabilidad de uno en tres de no responder al imatinib. Este índice de pronóstico aún no se ha utilizado ampliamente para estratificar a los pacientes en ensayos clínicos en LMC, los intentos de duplicar estos resultados en otras poblaciones han tenido resultados mixtos, y queda por ver si EUTOS será aplicable a pacientes en ITK's de segunda generación más potentes como dasatinib y nilotinib (27).

Tratamiento de LMC

Las decisiones de tratamiento para los pacientes con LMC son complejas, debido a la variedad de opciones disponibles. Las dos principales opciones de tratamiento para los pacientes con LMC- FC recién diagnosticada son:

- Inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL1, como imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y radotinib.
- Trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH).

El TCH alogénico sigue siendo la única opción de tratamiento con capacidad comprobada para curar la LMC y había sido el pilar para pacientes más jóvenes en FC antes del desarrollo de los ITK's. Sin embargo, como los ITK's han demostrado un control de la enfermedad a largo plazo y una buena tolerabilidad, pocos pacientes optan por la TCH alogénico como terapia inicial. En cambio, se tratan con ITK's y un seguimiento cuidadoso. EL TCH alogénico sigue siendo una opción terapéutica principal para los pacientes que desarrollan resistencia o intolerancia a los ITK's (28).

Las opciones para la terapia de primera línea en LMC-FC es el uso de ITK's como imatinib 400-800 mg/día, nilotinib 300 mg dos veces al día o dasatinib 100 mg/día.

La selección de TKI debe basarse en los objetivos del tratamiento, la edad y las comorbilidades y debe tener en cuenta el perfil de eventos adversos del fármaco disponible (24).

El mesilato de imatinib fue el primer ITK en recibir la aprobación para el tratamiento de pacientes con LMC-FC. Actúa a través de la inhibición competitiva en el sitio de unión a la adenosina trifosfato (ATP) de la oncoproteína BCR-ABL1, lo que resulta en la inhibición de la fosforilación de las proteínas involucradas en la transducción de señales celulares. Inhibe eficientemente la BCR-ABL1 quinasa, pero, entre otros, también bloquea los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la tirosina quinasa KIT (24).

Monitorización de la respuesta al tratamiento en LMC

El estudio internacional aleatorizado de interferón y STI571 (IRIS) se considera un ensayo clínico clave para el tratamiento de la LMC con ITK's. Un total de 1106 pacientes con LMC-FC fueron aleatorizados para recibir imatinib 400 mg/día o IFN alfa más citarabina a dosis bajas. Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, los resultados para los pacientes que recibieron imatinib fueron significativamente mejores que en aquellos tratados con IFN alfa más citarabina, especialmente las tasas de remisión citogenética completa (CCyR) (74% versus 9%, $P < 0.001$) y la ausencia de progresión a FA o CB a los 12 meses (99% versus 93%, $P < 0.001$) (29). Las respuestas a imatinib también fueron duraderas: en un seguimiento de 10 años del estudio IRIS, la tasa de supervivencia libre de eventos estimada fue del 79.6% y la tasa de OS fue del 83.3% (30).

Los objetivos de la terapia deben discutirse con el paciente y definirse antes de la selección del medicamento de primera línea. Con los tres ITK's autorizados para la terapia de primera línea, las posibilidades de supervivencia son similares. Sin embargo, la posibilidad de lograr respuesta molecular profunda (DMR) con la opción de suspender el tratamiento es mayor con dasatinib y nilotinib en comparación con imatinib. Esto puede ser particularmente relevante para pacientes jóvenes con deseo de quedar embarazadas y para todos los pacientes con una larga esperanza de vida. El riesgo de transformación a FA y CB es más bajo en pacientes Sokal de bajo riesgo que usan dasatinib o nilotinib (24).

Antes de su aprobación para tratar la LMC-FC en primera línea, tanto el nilotinib como el dasatinib se aprobaron para su uso en LMC-FC en segunda línea después de una terapia previa que incluía imatinib. En Europa, bosutinib está aprobado para pacientes con LMC tratados previamente con uno o más ITK's y para quienes no se consideran imatinib, nilotinib y dasatinib opciones de tratamiento apropiadas (24).

El tratamiento de segunda línea con nilotinib, dasatinib o bosutinib puede producir altas tasas de respuesta en pacientes que tienen una respuesta inadecuada al imatinib. La intensificación de la dosis de imatinib puede mejorar las tasas de respuesta en pacientes con respuesta inadecuada a la dosis estándar de imatinib, pero cambiar a ITK de segunda línea puede ser más efectivo. Varios estudios han demostrado tasas significativamente más altas de respuesta hematológica completa (CHR), CCyR y respuesta molecular mayor (MMR) con los ITK's más nuevos que con imatinib a dosis elevadas. Además, la supervivencia libre de progresión en estos estudios fue mejor con los ITK's más nuevos que con la dosis alta de imatinib. Un cambio más temprano a ITK de segunda línea puede ser más efectivo que un cambio posterior (31), (32).

La monitorización de la respuesta al tratamiento consiste en realizar un estudio citogenético, que debe llevarse a cabo mediante el análisis de las metafases de células de médula ósea, informando la proporción de metafases Filadelfia +(Ph) de al menos 20 metafases analizadas. La respuesta citogenética se define como completa (CCyR) con 0% metafases Ph+, parcial (PCyR) con metafase Ph+ 1% - 35%, menor con metafase Ph+ 36% -65%, mínima con metafase Ph + 66% -95% y ninguna si > 95% de las metafases siguen siendo Ph+ (24).

El seguimiento también se hace mediante una cuantificación del ARNm de BCR-ABL1, que se realiza mediante qRT-PCR con una muestra de sangre periférica de 10 a 20 ml anticoagulada con de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), cada tres meses. Este método representa la herramienta más sensible para la evaluación del estado de la enfermedad, en particular de la enfermedad residual medible (33).

La respuesta molecular temprana a los tres meses (BCR-ABL1IS \leq 10%) predice la supervivencia y la posibilidad de alcanzar DMR. Los intervalos de medición pueden prolongarse de tres a seis meses después del logro repetido de una MMR (BCR-ABL1 IS \leq 0.1%, reducción de 3 log de la línea base estandarizada) o reducirse a 4-6 semanas después de la interrupción del tratamiento (34).

Los aumentos significativos de los niveles de transcripción de BCR-ABL1 (cinco veces acompañados de pérdida de la MMR) durante la terapia a largo plazo son indicadores tempranos de fracaso o falta de adherencia al tratamiento (35).

El logro de DMR (MR4, MR4.5, MR5, es decir, una reducción logarítmica de 4-5) durante el tratamiento con ITK's es un requisito previo para las interrupciones de la terapia dentro de los ensayos controlados (35).

Interrupción del tratamiento de LMC

Los estudios de interrupción de ITK's en pacientes con DMR duradera demuestran que detener el tratamiento con ITK's es factible. El ensayo Stop Imatinib (STIM) investigó el riesgo de recaída en pacientes tratados con imatinib con una respuesta molecular completa en curso durante más de dos años que luego suspendieron el tratamiento. En la actualización más reciente, 100 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 50 meses y fueron monitoreados de cerca por evidencia de recaída molecular. En general, el 61% experimentó una recaída molecular, con el 95% de los eventos ocurriendo dentro de los siete meses posteriores a la interrupción del tratamiento con imatinib. Con nilotinib, a las 48 semanas después de suspender, 98 pacientes (51.6%) permanecieron en RM o mejor (punto final primario) (36).

Se puede considerar la interrupción del tratamiento en pacientes individuales, si se puede garantizar una monitorización adecuada, de alta calidad y certificada. Los requisitos previos para una parada segura son los requisitos institucionales para la supervisión segura, la identificación de transcripciones BCR-ABL1 típicas en el momento del diagnóstico, al menos 5 años de terapia con TKI, el logro de MR4.5 (reducción de 4.5 log) y una estabilidad de DMR (al menos MR4) durante al menos dos años (37).

2.3 Definición de términos básicos

Leucemia mieloide crónica (LMC)

La leucemia mieloide crónica (LMC), es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) en la que los granulocitos son el principal componente proliferativo, caracterizada por la producción desregulada y la proliferación descontrolada de granulocitos maduros y en maduración, con una diferenciación normal. Surge en una célula madre hematopoyética y se caracteriza por la translocación cromosómica t (9; 22) (q34.1; q11.2), que da como resultado la formación del cromosoma Filadelfia (Ph), que contiene el gen de fusión BCR-ABL1 (38).

Cromosoma Filadelfia (Ph)

Se produce debido a la fusión del gen Abelson de la leucemia murina (ABL1) en el cromosoma 9 con el gen BCR en el cromosoma 22. Esto da como resultado la expresión de una oncoproteína llamada BCR-ABL1. BCR-ABL1 es constitutivamente una tirosina quinasa activa que promueve el crecimiento y la replicación a través de vías de señalización como RAS, RAF, JUN cinasa, MYC, y STAT. Esto influye en la leucemogénesis, al crear una citocina independiente ciclo celular con señales apoptóticas aberrantes (39).

LMC fase crónica (LMC-FC)

Es caracterizado por una gran leucocitosis ($12-1000 \times 10^9 / l$, mediana: $\sim 80 \times 10^9/l$) en sangre periférica, debido a neutrófilos en diversas etapas de maduración, con picos en las proporciones de mielocitos y neutrófilos segmentados; los niños a menudo tienen recuentos de WBC más altos que los adultos (mediana: $\sim 250 \times 10^9/L$). La displasia granulocítica significativa está ausente. Los blastos generalmente representan $<2\%$ de los WBC. La basofilia y la eosinofilia absolutas son comunes. Puede existir monocitosis absoluta, pero la proporción de monocitos es usualmente $<3\%$. Los recuentos de plaquetas son normales o aumentados a $\geq 1000 \times 10^9/L$; la trombocitopenia marcada es poco (38).

LMC fase acelerada (LMC-FA)

Se define por la presencia de ≥ 1 de los siguientes criterios hematológicos/citogenéticos o criterios provisionales relacionados con la respuesta al tratamiento con el inhibidor de la tirosina quinasa (ITK) (38).

Criterios hematológicos/citogenéticos:

- Conteo de glóbulos blancos alto o persistente ($> 10 \times 10^9 / L$), que no responde a la terapia
- Esplenomegalia persistente o creciente, que no responde a la terapia
- Trombocitosis persistente ($> 1000 \times 10^9 / L$), que no responde a la terapia
- Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 / l$), no relacionada con la terapia
- $\geq 20\%$ de basófilos en la sangre periférica
- 10-19% de blastos en la sangre periférica y / o médula ósea
- Anomalías cromosómicas clónicas adicionales en células positivas para el cromosoma Filadelfia (Ph) en el momento del diagnóstico, incluidas las anomalías de la ruta principal (un segundo cromosoma Ph, trisomía 8, isocromosoma 17q, trisomía 19), cariotipo complejo y anomalías de 3q26.2
- Cualquier nueva anomalía cromosómica clonal en las células Ph + que se produce durante la terapia (38).

Criterios provisionales de respuesta a ITK

- Resistencia hematológica (o no lograr una respuesta hematológica completa) al primer ITK.
- Cualquier indicación hematológica, citogenética o molecular de resistencia a dos ITK secuenciales.
- Ocurrencia de dos o más mutaciones en el gen de fusión BCR-ABL1 durante la terapia con ITK (38).

LMC crisis blástica (LMC-CB)

Se define por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos:

- $\geq 20\%$ de blastos en sangre periférica o médula ósea
- Presencia de infiltrados blásticos extramedulares (23).

Inhibidor de Tirosina Kinasa (ITK)

Los ITK's bloquean el inicio de la ruta BCR-ABL1. Inhibe competitivamente la configuración inactiva de la proteína tirosina quinasa BCR-ABL1 bloqueando el sitio de unión del ATP y evitando así un cambio conformacional a la forma activa. Esto inhibe la proliferación celular y la formación tumoral sin inducir apoptosis y produce una disminución importante en el crecimiento de la colonia LMC in vitro sin inhibir el crecimiento normal de colonias (40).

- **Imatinib:** un inhibidor de la tirosina quinasa bcr-abl, se ha convertido en el agente de primera línea en el tratamiento de la LMC en fase crónica Ph + y de los tumores estromales gastrointestinales (GIST) localmente avanzados y metastásicos que expresan antígenos CD117. La dosis recomendada es de 400 mg / día en pacientes con leucemia mieloide crónica y en pacientes con GIST y 600 mg / día en la fase acelerada o crisis blástica de la leucemia mieloide crónica. La dosificación debe tomarse una vez al día en combinación con una comida y agua (41).

- **Dasatinib:** un derivado de tiazol carboximida, está relacionado estructuralmente con imatinib. Al dirigirse a las quinasas familiares src, así como a la bcr-abl quinasa resistente a imatinib, dasatinib muestra actividad en pacientes con leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda positiva a cromosoma Filadelfia (41).

- **Nilotinib:** Nilotinib es un inhibidor de tirosina cinasa de segunda generación con similitud estructural con imatinib. No afecta las quinasas de familia src a dosis terapéuticas. Nilotinib es 20-50 veces más potente que imatinib en la inhibición de BCR-ABL, lo que puede alentar su uso en pacientes que son refractarios al imatinib (41).

Respuesta hematológica

Se evalúa mediante el recuento de glóbulos blancos, el diferencial y el recuento de plaquetas. La respuesta hematológica completa (RHC) se define por un conteo de glóbulos blancos <10 000 / microL sin granulocitos inmaduros y <5 por ciento de basófilos en el diferencial; recuento de plaquetas <450 000 / microL; y el bazo no es palpable (42), (43).

Respuesta citogenética

Se evalúa mediante el análisis de bandas de cromosomas de las metafases de células de médula ósea con al menos 20 metafases analizadas. La respuesta citogenética se clasifica de acuerdo con el porcentaje de células positivas al cromosoma Filadelfia (Ph +) en ausencia de respuesta (> 95 por ciento), mínima (66 a 95 por ciento), menor (36 a 65 por ciento), mayor (1 a 35 por ciento) y completa (sin células Ph +). Para pacientes con un número inadecuado de metafases, la respuesta citogenética completa (CCyR) también puede documentarse mediante FISH de núcleos de células interfásicas de sangre que demuestran <1 por ciento de núcleos BCR-ABL1 positivos de al menos 200 núcleos (42), (43).

Respuesta molecular

Se evalúa mediante Q-PCR de la sangre periférica y se define de acuerdo con el nivel de detección del ensayo.

La escala internacional (IS) se expresa como la relación de transcripciones BCR-ABL1 a transcripciones ABL1, u otras transcripciones de control reconocidas internacionalmente, en una escala logarítmica. La reducción del logaritmo se refiere a la disminución por debajo de la línea base estándar que se utilizó en el estudio IRIS y no a la línea de base de pretratamiento del paciente individual. Por lo tanto, los laboratorios que informan resultados utilizando el IS deben estandarizar sus resultados con laboratorios de referencia o muestras. El IS supone que todos los pacientes comienzan al 100 por ciento y expresan los resultados como una reducción logarítmica en las transcripciones de esta línea de base.

- MR2: enfermedad detectable a un nivel de ≤ 1 por ciento en la IS (≥ 2 reducción logarítmica de la línea base estandarizada). Este nivel de respuesta corresponde aproximadamente a una respuesta citogenética completa.
- MR3 - Enfermedad detectable a un nivel de ≤ 0.1 por ciento en la IS (≥ 3 reducción logarítmica de la línea base estandarizada). Este nivel de respuesta se ha denominado una respuesta molecular importante.
- MR4: cualquiera de las enfermedades detectables a un nivel de ≤ 0.01 por ciento en la IS (≥ 4 log reducción) o enfermedad indetectable en cDNA con $\geq 10\ 000$ transcripciones ABL1. Este nivel de respuesta requiere que el ensayo que se usa

sea lo suficientemente sensible como para detectar un solo transcrito anormal entre 10.000 transcritos de ABL1 normales.

- MR4.5 - Enfermedad detectable a un nivel de ≤ 0.0032 por ciento en la IS (≥ 4.4 log reducción) o enfermedad indetectable en cDNA con $\geq 32\ 000$ transcripciones ABL1. Este nivel de respuesta requiere que el ensayo que se usa sea lo suficientemente sensible como para detectar un único transcrito anormal entre 32 000 transcritos de ABL1 normales (42), (43).

La respuesta al tratamiento se puede definir con los criterios de respuesta hematológica, citogenética y molecular medida a los 3, 6 y 12 meses, agrupándose en tres grupos para optar por la conducta terapéutica más adecuada (43):

Falla: Cambiar de terapia

- 3 meses: No respuesta hematológica y/o Ph+ $>95\%$ (citogenética)
- 6 meses: BCR/ABL $>10\%$ (molecular) y/o Ph+ $>35\%$ (citogenética)
- 12 meses: BCR/ABL $>1\%$ (molecular) y/o Ph+ detectado (citogenética)
- Advertencia: Considerar cambiar terapia y/o monitoreo cercano
- 3 meses: BCR/ABL $>10\%$ (molecular) y/o Ph+ 36-95% (citogenética)
- 6 meses: BCR/ABL 1-10% (molecular) y/o Ph+ 1-35% (citogenética)
- 12 meses: BCR/ABL 0.1-1% (molecular)
- Respuesta óptima: Continuar con terapia
- 3 meses: BCR/ABL $<10\%$ (molecular) y/o Ph+ <36 (citogenética)
- 6 meses: BCR/ABL $<1\%$ (molecular) y/o Ph+ no detectado (citogenética)
- 12 meses: BCR/ABL <0.1 (molecular)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El presente proyecto de investigación, al ser un trabajo descriptivo, observacional, no requiere hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

| Variable | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Categorías de sus valores | Medio de verificación |
|--------------------------|---|------------------------|--------------------------------|--------------------|--|-----------------------|
| Hemoglobina | Nivel de hemoglobina al diagnóstico | Cuantitativa | Hg en gr por litro | Ordinal | Normal >12 Leve 12-9 Moderado 7-9 Severo <7 | Historia clínica |
| Leucocitos | Nivel de leucocitos al diagnóstico | Cuantitativa | Leucocitos por mm ³ | Ordinal | Leucopenia <4000 Normal 4000 a 10000 Leucocitosis >10000 | Historia clínica |
| Plaquetas | Nivel de plaquetas al diagnóstico | Cuantitativa | Plaquetas por mm ³ | Ordinal | Trombocitopenia <150000 Normal 150000 a 450000 Trombocitosis >450000 | Historia clínica |
| Hepatoesplenomegalia | Aumento del tamaño de bazo e hígado | Cualitativa | Centímetros | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Hipertensión | Incremento de cifras de presión arterial sobre valores normales | Cualitativa | Milímetros de mercurio | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| <i>Diabetes mellitus</i> | Concentración elevada de glucosa | Cualitativa | Miligramos por decilitro | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |

| | | | | | | |
|---------------------|---|--------------|--------------------------|---------|---------------------------------------|------------------|
| Obesidad | Exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo. | Cualitativa | IMC | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Hipercolesterolemia | Aumento de la cantidad normal de colesterol en la sangre. | Cualitativa | Miligramos por decilitro | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Tabaquismo | Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco. | Cualitativa | Paquetes/año | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Alcoholismo | Padecimiento que genera una fuerte necesidad y ansiedad de ingerir alcohol | Cualitativa | Volumen/semana | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Neoplasia | Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral | Cualitativa | Cáncer previo | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Sexo | Condición orgánica que distingue los machos de las hembras | Cualitativa | Desarrollo sexual | Nominal | Masculino Femenino | Historia clínica |
| Edad | Tiempo de vida desde su tratamiento | Cuantitativa | Años | Ordinal | Adolescente Adulto Adulto mayor | Historia clínica |
| Tratamiento previo | Uso previo de medicamentos como tratamiento | Cualitativa | Tratamiento recibido | Nominal | Quimioterapia ITK Interferon | Historia clínica |

| | | | | | | |
|---|---|-------------|--|---------|--------------------------------------|------------------|
| Apego al tratamiento | Adherencia o cumplimiento del tratamiento según fue indicado | Cualitativa | Puntaje de cuestionario | Nominal | Adecuado Inadecuado | Cuestionario |
| Respuesta molecular y/o citogenética a los 3 meses | Reducción logarítmica del transcrito BCR/ABL1 ó células Ph+ a los 3 meses de iniciado el tratamiento | Cualitativa | Reducción logarítmica de la línea base estandarizada | Ordinal | Falla Peligro Respuesta óptima | Historia clínica |
| Respuesta molecular y/o citogenética a los 6 meses | Reducción logarítmica del transcrito BCR/ABL1 ó células Ph+ a los 6 meses de iniciado el tratamiento | Cualitativa | Reducción logarítmica de la línea base estandarizada | Ordinal | Falla Peligro Respuesta óptima | Historia clínica |
| Respuesta molecular y/o citogenética a los 12 meses | Reducción logarítmica del transcrito BCR/ABL1 ó células Ph+ a los 12 meses de iniciado el tratamiento | Cualitativa | Reducción logarítmica de la línea base estandarizada | Ordinal | Falla Peligro Respuesta óptima | Historia clínica |
| Conocimiento de la enfermedad | Comprensión sobre su enfermedad | Cualitativa | Puntaje de cuestionario | Nominal | Adecuado Inadecuado | Cuestionario |

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realizará en el presente estudio del tipo y diseño: descriptivo, retrospectivo, observacional con la finalidad de alcanzar los objetivos ya antes mencionados

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes mayores de 14 años con leucemia mieloide crónica en fase crónica, que fueron diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, entre el año 2014 al 2018.

Población de estudio

Todos los pacientes mayores de 14 años con leucemia mieloide crónica en fase crónica, que fueron diagnosticados en el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, entre el año 2014 al 2018.

Tamaño de la población de estudio

Para determinar el tamaño muestral de este estudio, es necesario poder determinar parámetros y así realizar inferencias a nuestra realidad de todos los pacientes mayores de 14 años que fueron diagnosticados en el servicio de Hematología con leucemia mieloide crónica en fase crónica en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren de 2014 a 2018.

Para ello, utilizaremos diferentes fórmulas. En este caso, se admitirá en este estudio todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica mayor de 14 años en el periodo de 2014 a 2018 que fueron atendidos en el servicio de Hematología.

Muestreo

El trabajo es no probabilístico por conveniencia, se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes mayores de 14 años que se diagnosticaron de leucemia mieloide crónica en fase crónica, en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren en los años 2014 al 2018.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores 14 años.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica diagnosticados en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren durante los años 2014 al 2018.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes que presenten leucemia mieloide crónica en fase acelerada o crisis blástica, que no responde al tratamiento y son candidatos a quimioterapia sistémica más Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Para la recolección de datos, el instrumento a utilizar son las historias clínicas, con la finalidad de obtener información en relación con la hemoglobina, leucocitos y plaquetas al debut, hepatoesplenomegalia, comorbilidades como Hipertension, diabetes miellitus, obesidad, Hipercoleterolemia, tabquismo, alcohol, otros antecedentes importantes como la presencia de neoplasias previas y si recibió algún esquema de tratamiento previo para la enfermedad, la medición de la respuesta tratamiento con métodos moleculares y citogeneticos a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento, así como una ficha de datos llenada con el paciente, con el fin de tener datos sobre el apego al tratamiento y el conocimiento del paciente sobre su enfermedad y con ello identificar los factores asociados a una respuesta adecuada al tratamiento.

Los datos del estudio se consignarán en fichas de registro de datos.

Dentro de las técnicas a desarrollar:

- Realizar la solicitud de historias clínicas de los pacientes mayores de 14 años con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica, que fueron diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren entre el año 2014 al 2018
- Llenado de ficha de datos con el paciente sobre el apego al tratamiento y conocimiento de su enfermedad.
- Copiar los datos en la ficha de registro de datos.
- Revisión y elaboración de la base de datos
- Tabulación y realizar graficas de los datos obtenidos
- Analizar los resultados.

4.4 Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información

Para el procesamiento de los datos se realizará lo siguiente:

- La elaboración de base de datos se realizará en programa Excel.
- Para el análisis de datos, este se desarrollará con el programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 22.

4.5 Aspectos éticos

Se requerirá la autorización del paciente para llenar la ficha de datos sobre apego al tratamiento y conocimiento de la enfermedad, se hará firmar un consentimiento informado para poder publicar los datos de las encuestas realizadas. Mediante este estudio no existe probabilidad de atentar contra los derechos humanos de cada uno de los pacientes atendidos en el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, se mantendrá la confidencialidad y privacidad de la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes que sean incluidos en este estudio.

CRONOGRAMA

| Pasos | 2019 | | | | | | | | | 2020 | | |
|---|-------|------|-------|-------|--------|------------|---------|-----------|-----------|-------|---------|-------|
| | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo |
| Redacción final del proyecto de investigación | X | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del proyecto de investigación | X | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | X | | | | | | | | | | |
| Procesamiento y análisis de datos | | | X | | | | | | | | | |
| Elaboración del informe | | | | X | X | | | | | | | |
| Correcciones del trabajo de investigación | | | | | | X | X | X | | | | |
| Aprobación del trabajo de investigación | | | | | | | | | X | X | | |
| Publicación del artículo científico | | | | | | | | | | | X | X |

PRESUPUESTO

| Concepto | Monto estimado (soles) |
|------------------------|-------------------------------|
| Material de escritorio | 200.00 |
| Soporte especializado | 600.00 |
| Refrigerio y movilidad | 600.00 |
| Transcripción | 400.00 |
| Impresiones | 550.00 |
| Logística | 400.00 |
| Total | 2750.00 |

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer Statistics, 2017, CA CANCER J CLIN 2017;67:7–30
2. Huang X, Cortes J, Kantarjian H, Estimations of the Increasing Prevalence and Plateau Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy, Cancer 2012; 3123-3127
3. Jabbour E, Kantarjian H, Chronic Myeloid Leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy and monitoring, American Journal of Hematology 2016;91:252-265 [Internet] 2016. Extraído el 16 de Marzo del 2019. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24275>
4. Richard D. Press, Suzanne Kamel-Reid,y and Daphne Ang, BCR-ABL1 RT-qPCR for Monitoring the Molecular Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia, The Journal of Molecular Diagnostics 2013;15: 565-576
5. Stephanie Bauer, Susan Buchanan, Irene Ryan, Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Patient Care and Management, J Adv Pract Oncol 2016;7: 42-54
6. Navarro Cabrera J, Carracedo Gonzáles C, Samanez Figari C, Vargas Castro O, Arteta Altamirano C, Garrido Lecca de la Piedra S, et al. Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú. Acta Médica Perú. 2010 Jan;27(1):53-6
7. María J. Mela Osorio et al. Leucemia mieloide crónica: Monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con imatinib medicina 2017;77: 161-166
8. Jan Geissler et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries J Cancer Res Clin Oncol (2017) 143:1167–1176 [Internet] 2017. Extraído el 24 de Marzo del 2019. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-017-2372-z>
9. Hannah Bowe et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population J Clin Oncol 2016;34: 1-77

10. Han-Xin Lin et al. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia *European Journal of Haematology* 2015;96: 360–366
11. Francois-xavier Mahon et al. Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response: Results of the Euro-Ski Trial *Blood* 2016;128: 787
12. Aaron N. Winn et al Factors Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Initiation and Adherence Among Medicare Beneficiaries With Chronic Myeloid Leukemia *Journal of Clinic Oncology* 2016; 34:4323-4328 [Internet] 2016. Extraído el 28 de Marzo del 2019. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.4184>
13. Koji Sasaki et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials *Lancet Haematology* 2015; 2: 186–193
14. Susanne Sauße le et al Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: Results of the randomized CML-Study IV *Blood* 2015-01-617993
15. Carlo Gambacorti-Passerini et al. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Imatinib, *Journal of the National Cancer Institute*, 2011; 103(7)553-561
16. Fernando Pérez-Jacobo et al. Prognostic Factors, Response to Treatment, and Survival in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase: A Single-Institution Survey, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2015; 15 (12)778–784
17. Lucia A. Villemagne Sanchez et al. Patient perceptions of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 2018; 59(2) 406–415
18. Marica Pavkovic et al. Molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib – single centre experience, *Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki*. 2015;36(2):179-86. [Internet] 2015. Extraído el 28 de Marzo del 2019. Disponible en: <https://content.sciendo.com/view/journals/prilozi/36/2/article-p179.xml>

19. Verfaillie CM Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998 Feb;12(1):1-29
20. Melo JV The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood.* 1996 Oct 1;88(7):2375-84.
21. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E, Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network, *Br J Cancer.* 2011 Nov;105(11):1684-92.
22. Faderl S et al, The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164.
23. Daniel A. Arber et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia *BLOOD*, 2016; 127,2391-2405 [Internet] 2016. Extraído el 30 de Marzo del 2019. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2391.long?sso-checked=true>
24. Hochhaus et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology*, 2017; 28, iv41–iv51
25. Hoffmann VS, Baccharani M, Hasford J et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 2017; 31: 593–601.
26. Pfirrmann M, Baccharani M, Saussele S et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 48–56. [Internet] 2016. Extraído el 30 de Marzo del 2019. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2015261>
27. Jabbour E et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood.* 2012 May;119(19):4524-6.
28. Cortes J, Kantarjian H et al. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood.* 2012;120(7):1390. [Internet] 2012. Extraído el 04 de Abril del 2019. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/120/7/1390>
29. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferón and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.

30. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 917–927.
31. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C et al. Dasatinib in imatinib-resistant or intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol* 2016; 91: 869–874.
32. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia* 2013; 27: 107–112. [Internet] 2013. Extraído el 06 de Abril del 2019. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2012181>
33. Branford S, Fletcher L, Cross NC et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008; 112: 3330–3338.
34. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096–2102.
35. Cross NC, White HE, Colomer D et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular response following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 999–1003.
36. Mahon FX, Re´a D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029–1035. [Internet] 2010. Extraído el 06 de Abril del 2019. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70233-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70233-3/fulltext)
37. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016; 128: 17–23.
38. Vardiman J.W., Melo J.V., Baccarani M., Radich J.P, Kvasnicka H.M., Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1—positive, En: Steven H. Swerdlow, editor, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2017. p 30-36.

39. Elias Jabbour, Hagop Kantarjian, Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring, *Am J Hematol.* 2018;93:442–459.
40. Weisberg E, et al., Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl., *Cancer Cell.* 2005;7(2):129.
41. Jörg Thomas Hartmann, Michael Haap , Hans-Georg Kopp and Hans-Peter Lipp, Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects, *Current Drug Metabolism*, 2009;10:470-481 [Internet] 2019. Extraído el 11 de Abril del 2019. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/69792/article>
42. Cross NC, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A, Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia, *Leukemia.* 2012;26(10):2172
43. Baccarani M. et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Aug;122(6):872-84.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Título | Pregunta de Investigación | Objetivos | Tipo y diseño de estudio | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección |
|---|--|--|---|---|---|
| Factores asociados a la respuesta favorable en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica | ¿Cuáles son los factores asociados a la respuesta favorable en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren en los años 2014-2018? | Objetivo general | Descriptivo, retrospectivo, observacional | Población de estudio | Solicitud de historias clínicas de los pacientes con LMC en FC del Hospital Alberto Sabogal Sologuren |
| | | Determinar cuáles son los factores asociados a la respuesta favorable en el tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide crónica en fase crónica en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, en el periodo 2014-2018 | | Todos los pacientes mayores de 14 años con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica, que fueron diagnosticados en el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren entre el año 2014 al 2018. | Copiar los datos en la ficha de registro de datos. |
| | | Objetivos específicos | | Procesamiento de datos | Revisión y elaboración de la base de datos |
| | | Determinar si el apego al tratamiento y/o el conocimiento de la enfermedad influyen en la respuesta favorable de la enfermedad. | | La elaboración de base de datos se realizará en programa Excel. | Tabulación y realizar graficas de los datos obtenidos |
| | | Determinar la relación entre la velocidad de | | Para el análisis de datos, este se desarrollará | Análisis de los resultados. |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| | | <p>respuesta al tratamiento (3, 6, 12 meses) y el resultado favorable de la enfermedad.</p> | | <p>con el programa "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) versión 22</p> | |
| | | <p>Conocer si el tratamiento previo con otro ITK influye en la respuesta favorable del tratamiento.</p> | | | |
| | | <p>Conocer la relación entre la clínica al debut: valores del hemograma (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) y la presencia de hepatoesplenomegalia, con la respuesta al tratamiento.</p> | | | |
| | | <p>Identificar la relación de otros factores como: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo, neoplasias previas, presencia de otras enfermedades (Hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad), y la respuesta favorable a la enfermedad</p> | | | |

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| | |
|---|--|
| Datos del paciente | |
| Edad | |
| Sexo | |
| Antecedentes patológicos | |
| Presencia/Ausencia | |
| HTA | |
| DM2 | |
| Hipercolesterolemia | |
| Obesidad | |
| Neoplasia previa | |
| Hábitos del paciente | |
| Tabaquismo | |
| Alcoholismo | |
| Estado al debut de la enfermedad | |
| Valores numéricos (tamaño, cantidad) | |
| Hepatomegalia | |
| Esplenomegalia | |
| Hemoglobina | |
| Plaquetas | |
| Leucocitos | |
| Neutrófilos | |
| Monocitos | |
| Eosinófilos | |
| Basófilos | |
| Linfocitos | |
| Respuesta al tratamiento | |
| Falla/Peligro/Respuesta óptima | |
| Rpta Citogenética 3 meses | |
| Rpta Citogenética 6 meses | |
| Rpta Citogenética 12 meses | |
| Rpta Molecular 3 meses | |
| Rpta Molecular 6 meses | |
| Rpta Molecular 12 meses | |
| Otros factores | |
| Especificar | |
| Tratamiento previo | |
| Conocimiento enfermedad | |
| Apego a enfermedad | |

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO (SMAQ)

| | |
|---|---|
| 1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? | Sí No |
| 2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? | Sí No |
| 3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal? | Sí No |
| 4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? | Sí No |
| 5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? | A: Ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: Más de 10 |
| 6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación? | N.º días: |

