

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**CARACTERISTICAS CLINICAS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA CON IMATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRONICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLASICAS 2013 - 2019.**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

DIAZ SOTO MERY STEFANNY

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERU

2022

ASESOR

DR. DANIEL JAIR ENRIQUEZ VERA

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater, Universidad Privada San Juan Bautista, por todas las enseñanzas de parte de mis maestros que fueron participes en mi formación.

Al Dr. Daniel Jair Enríquez Vera, por ser mi mentor en el área de la investigación médica oncológica, por el apoyo en el desarrollo de la presente investigación y por la siempre disposición de compartir su conocimiento, y fomentar la investigación médica.

A mi familia, padres y hermanos, quienes me dieron su apoyo incondicional durante toda esta etapa de formación académica. A todos, mil gracias.

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de seguir una de las carreras más apasionantes.

A mis padres, por su amor incondicional. Por darme el mejor ejemplo de superación y tenacidad, por enseñarme que todo es posible si realmente lo deseas y te esfuerzas por ello. Por mostrarme que las oportunidades no siempre llegan hacia uno, pero podemos buscarlas y hacer nuestros sueños realidad.

A mis hermanos, Pierre y Rafael que han sido los mayores gestores de sonrisas y risas luego de días muy agotadores. Por ser mis mayores cómplices y mejores amigos siempre.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Leucemia mieloide crónica es una patología mieloproliferativa originada por una alteración de las células madre hematopoyéticas por una translocación recíproca entre el cromosoma 9 y 22, conocido como el cromosoma Philadelphia que da origen a el gen de fusión BCR-ABL1, el responsable de la actividad aumentada de la tirosina quinasa y el blanco del tratamiento de la LMC.

OBJETIVO: Identificar características y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 – 2019.

METODOLOGÍA: Estudio observacional, transversal y retrospectivo. La población estuvo conformada por todos los pacientes diagnosticados de LMC en el INEN 2013 – 2019, siendo 188 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas mediante una ficha de recolección de datos.

RESULTADOS: La edad con mayor incidencia de casos es entre 41 y 65 años, con predominio del género masculino con una relación hombre/mujer de 1.8. Los principales resultados de tratamiento con Imatinib, se encuentra la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses fue de 68.6%. La tasa de respuesta molecular mayor fue de 24.5% del total de casos estudiados.

CONCLUSIONES: La respuesta molecular mayor a los 18 meses es de 24.5% y la tasa de progresión a fases avanzadas de 11.7%. Se concluye que la eficacia del uso Imatinib como tratamiento de leucemia mieloide crónica se mantiene en el tiempo y que posee la capacidad de reducir la progresión de la enfermedad en el 72.8% en al menos 5 años.

PALABRAS CLAVES: Leucemia mieloide crónica, imatinib, características clínicas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative pathology caused by an alteration of hematopoietic stem cells due to a reciprocal translocation between chromosome 9 and 22, known as the Philadelphia chromosome, which gives rise to the BCR-ABL1 fusion gene, responsible for the activity increased tyrosine kinase and the target of CML treatment.

OBJETIVE: To identify characteristics and outcomes of first-line treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukemia at the national institute of neoplastic diseases 2013 - 2019.

METHODOLOGY: Observational, cross-sectional and retrospective study. The population consisted of all patients diagnosed with CML in INEN 2013 - 2019, being 188 patients who met the inclusion and exclusion criteria. Data were obtained from medical records using a data collection form.

RESULTS: The age with the highest incidence of cases is between 41 and 65 years, with predominance of male gender with a male/female ratio of 1.8. The main results of treatment with Imatinib, the complete hematologic response rate at 3 months was 68.6%. The major molecular response rate was 24.5% of the total cases studied.

CONCLUSIONS: The major molecular response at 18 months is 24.5% and the rate of progression to advanced stages is 11.7%. It is concluded that the efficacy of Imatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia is maintained over time and that it has the ability to reduce disease progression by 72.8% in at least 5 years.

KEY WORD: Chronic myeloid leukemia, imatinib, clinical characteristics.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden neoplásico de la célula pluripotencial hematopoyética, se caracteriza por presentar una acumulación desmedida de células mieloides tanto en sangre periférica como en médula ósea. Se distingue por poseer una alteración cromosómica como origen de la enfermedad, esta es una translocación mutua entre el cromosoma 9 y 22, también llamado cromosoma Philadelphia. La alteración cromosómica va a dar como resultado un gen de fusión BCR-ABL1, encargado de la función incrementada de la tirosina cinasa, que tiene como consecuencia desperfectos en las rutas de señalización, aumentando la proliferación celular, detención de la diferenciación celular y maduración, además de presentar resistencia a la apoptosis.

La incidencia de LMC a nivel mundial es de 1 a 1,5 casos por cada 100 000 habitantes, representando el 15 al 20% de las leucemias en la etapa adulta. Suele presentarse entre la quinta y sexta década de la vida con un predominio marcado hacia el género masculino. Los casos en adultos jóvenes son menos comunes, sin embargo, en algunos países con mayor población joven, puede presentarse entre la cuarta y quinta década. En cuanto a la prevalencia se conoce que año tras año ha ido en aumento desde el ingreso de los TKI (Inhibidor de tirosina quinasa) en la terapéutica para LMC.

El curso de LMC se define en tres fases según sus características clínica – hematológicas. La primera fase, la fase crónica puede desarrollarse de forma asintomática en el 80% de los casos, luego se encuentran las fases avanzadas de la enfermedad como la fase acelerada que suele manifestarse con más signos y síntomas, por último, la crisis blástica, es la fase más agresiva, en donde se puede hallar leucocitos y blastos muy elevados con cuadros de anemias graves.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
ASESOR.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN.....	vii
ÍNDICE.....	viii
CAPITULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	4
1.2.1. GENERAL.....	4
1.2.2. ESPECIFICOS	4
1.3. JUSTIFICACIÓN	4
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	5
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.6. OBJETIVOS	6
1.6.1. GENERAL.....	6
1.6.2. ESPECÍFICOS	7
1.7. PROPÓSITO:	7
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	8
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	8
2.2. BASES TEÓRICAS.....	14
2.3. MARCO CONCEPTUAL	19
2.4. HIPÓTESIS	21
2.5. VARIABLES.....	21
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS.....	22
CAPITULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	23
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	23
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	23

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	23
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24
3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	25
3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	26
CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS	27
4.1. RESULTADOS.....	27
4.2. DISCUSIÓN.....	34
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	37
5.1. CONCLUSIONES.....	37
5.2. RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXOS.....	44

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1 DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y GÉNERO DE PACIENTES CON LMC DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019	27
TABLA N°2 FRECUENCIA DE LMC SEGÚN FASE DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.	28
TABLA N°3 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019	30
TABLA N°4 FRECUENCIA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON IMATINIB SEGÚN EL ÍNDICE DE SOKAL AL DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.....	31
TABLA N°5 FRECUENCIA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN AÑOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.....	32

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N°1 DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO EN PACIENTES CON LMC DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.	27
GRÁFICO N°2 FRECUENCIA DE CASOS DE LMC DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS SEGÚN MACROREGION DE NACIMIENTO.....	29
GRAFICO N°3 FRECUENCIA DE RESPUESTA MOLECULAR MAYOR SEGÚN EL ÍNDICE DE SOKAL AL DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019	31
GRAFICO N°4 FRECUENCIA DE AÑOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN A FASES AVANZADAS DE LA ENFERMEDAD SEGÚN RESPUESTA HEMATOLOGICA COMPLETA.....	33

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N°1: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
ANEXO N°2: INSTRUMENTO.....	47
ANEXO N°3: INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO	49
ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA	55

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia de tipo mieloide crónica (LMC), definida como neoplasia hematológica originada por transformación de células hematopoyéticas pluripotenciales a nivel de la médula ósea. Se distingue por presentar una anomalía citogenética que alberga una translocación cromosómica característica, el cromosoma Philadelphia que condiciona a una mieloproliferación.¹

En la actualidad, representa 15% de las leucemias diagnosticadas en el adulto. La incidencia se muestra en cualquier grupo etario, sin embargo, se manifiesta con mayor frecuencia en adultos con predilección hacia los varones entre los 50 y 60 años, y con menor frecuencia en jóvenes menores de 20 años.² A nivel mundial, se diagnostica en 1 a 2 personas por cada 100 000 habitantes. En países desarrollados como Estados Unidos, la incidencia promedio es de 1.5 personas por cada 100 000 habitante y el 80% son diagnosticados en la fase crónica de los cuales 40% evolucionan de forma asintomática.³

La Sociedad Americana contra el Cáncer, estima que para el año 2022, se diagnosticarán alrededor de 8, 860 casos nuevos de LMC (5, 120 hombres y 3,740 mujeres); además estima que aproximadamente 1, 220 personas morirán por causa de LMC durante el presente año y señala que, en Estados Unidos, 1 de cada 526 personas será diagnosticada de LMC en su vida.^{3,4}

A nivel de América Latina y el Caribe, LMC representa alrededor del 3% del total de las neoplasias malignas dadas en ambos géneros, registrándose aproximadamente 29 000 nuevos casos anuales. La LMC se presenta con mayor incidencia en varones en estudios realizados en Brasil, Colombia, Argentina y Ecuador. Por otra parte, la mortalidad

mantiene una tendencia de incremento en Brasil y Ecuador; sin embargo, en algunos países desarrollados se muestra un leve descenso como en Estados Unidos, probablemente esté relacionado al acceso de los tratamientos.⁵

En el Perú, la información que se encuentra disponible sobre estadística nacional actualizada y específica de LMC es limitada; sin embargo, existe un reporte del año 2013 - 2015 del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) que se basa en el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, en el cual se reportan 365 casos de Leucemia mieloide diagnosticados durante el 2004 – 2005 siendo más frecuente en varones, también hace mención sobre la incidencia de leucemia mieloide en Trujillo, presentándose aproximadamente en 3.2 hombres y 2.7 en mujeres por cada 100 000 habitantes. En la ciudad de Arequipa, la enfermedad se presenta en cada 1.7 personas por 100.000 habitantes.⁶

El diagnóstico de LMC en Perú sigue representando un desafío para el profesional de salud al igual que su tratamiento por las limitaciones logísticas, a pesar de los avances en la tecnología y opciones terapéuticas que se vienen desarrollando para alcanzar a remitir la enfermedad de forma completa, sin embargo, los avances en la ciencia es una realidad que aún no se puede ver en su totalidad en el país. Uno de los principales retos que enfrenta el diagnóstico oportuno y el tratamiento de LMC es la falta de descentralización nacional de la salud.⁷

La LMC es diagnosticada durante la fase crónica en el 80% de los casos, lo que posibilita el uso de diferentes alternativas terapéuticas alcanzando mejorar la supervivencia y calidad de vida del paciente durante su tratamiento, lo que le permite al paciente desarrollar su vida con normalidad en la medida de lo posible, sin embargo, a pesar de los constantes avances reportados y las recomendaciones actualizadas de las guías internacionales de LMC, en el Perú, estas innovaciones diagnósticas y

terapéuticas se han visto limitadas en su aplicación por falta de acceso a ellas. Por otra parte, la LMC a su vez, puede tener curso asintomático en el 40% de los casos, razón por la cual su diagnóstico es dado en fase acelerada o blástica, reduciendo la supervivencia de los pacientes y limitando aún más las opciones terapéuticas.^{3,7}

Las limitaciones diagnósticas y terapéuticas no son los únicos retos que se enfrentan en la actualidad en Perú sino también la falta de información, y estadística de la enfermedad tanto actualizada como específica. No hay reportes de concentración de casos por provincias ni por regiones, lo cuál debería ser analizado y reportado, dado que los especialistas y tecnologías para el diagnóstico se concentran en Lima, siendo atendidos en su mayoría de casos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; no obstante, en el país existen otras dos instituciones disponibles para la atención de enfermedades neoplásicas, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del norte (IREN norte) e Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN sur) que actualmente no funcionan a su 100% por falta de recursos humanos y tecnológicos, debilitando así el objetivo de descentralizar la salud, además de complicar el acceso a la salud en términos de diagnóstico y tratamiento a pacientes con leucemias que no puedan llegar a Lima.⁶

El pobre acceso a información sobre datos clínico, epidemiológicos y de seguimiento, no permite poder realizar intervenciones con el fin de controlar las progresiones a fases aceleradas, ni la elaboración de guías y políticas públicas, sin dejar de lado que no hay reportes de la evolución de la LMC que permita inferir si las opciones terapéuticas que se disponen en el país están siendo efectivas en el objetivo de alcanzar la remisión molecular mayor de la enfermedad o ayudando a incrementar las tasas de supervivencia libre de progresión a fases avanzadas.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. GENERAL

¿Cuáles son las características y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 – 2019?

1.2.2. ESPECIFICOS

- ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y genéticas al diagnóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?
- ¿Cuál es la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?
- ¿Cuál es la tasa de pacientes con respuesta molecular a los 18 meses con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?
- ¿Cuál es la tasa de falla al tratamiento, progresión a enfermedad avanzada y supervivencia libre de progresión en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Teórica: El presente trabajo de investigación fue realizado en la búsqueda de evidencia epidemiológica con el objetivo de incrementar los datos de incidencia y tasas de resultados al tratamiento ajustados a la población de Latinoamérica, específicamente Perú y brindar información

actualizada, además de precisa sobre LMC para futuras investigaciones y toma de decisiones.

Práctica: En el Perú no hay información actualizada sobre las características y resultados del tratamiento con imatinib. Por esta razón, es conveniente contribuir con la actualización de información sobre datos epidemiológicos, características clínicas al diagnóstico y resultados al tratamiento necesarios para las intervenciones oportunas, elaboración de guías clínicas y políticas públicas.

Metodológica: Para el desarrollo de la presente investigación se ha utilizado evidencia científica disponible, sin embargo, no es la más actual dado a la falta de investigaciones en América Latina y el Perú sobre LMC.

Económica y social: Los diagnósticos de LMC en muchos casos se dan de forma incidental por otras especialidades médicas, el presente trabajo también tiene como finalidad poder contribuir al conocimiento y al interés de profesionales de la salud a estar constantemente actualizados sobre estadística, tecnología y terapéutica de LMC.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Delimitación espacial: La siguiente investigación se desarrolló en la unidad de Oncohematología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, ubicado en la Av. Angamos Este 2520, Surquillo en Lima - Perú.

Delimitación temporal: El estudio se realizó durante el periodo 2013 – 2019.

Delimitación social: La investigación estuvo dirigida a los pacientes diagnosticados con Leucemia mieloide crónica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Delimitación conceptual: Se desarrolló bajo la premisa de describir las características y resultados al tratamiento con Imatinib mediante la revisión de historias clínicas.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Limitación temporal: El tamaño de la muestra resultó pequeña por falta de acceso a la totalidad de las historias clínicas de todos los pacientes durante el periodo de estudio seleccionado.

Limitación personal: No se cuenta con personal digitador ni estadístico por lo que la investigadora se hizo cargo de todo el desarrollo de la investigación

Limitación social y económica: la investigación no tuvo apoyo económico por lo cual la investigadora asumió todos los gastos del desarrollo del estudio.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

Identificar características y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 – 2019.

1.6.2. ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas, clínicas y genéticas al diagnóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.
- Conocer la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.
- Definir la tasa de pacientes con respuesta molecular a los 18 meses con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.
- Determinar la tasa de falla al tratamiento, progresión a enfermedad avanzada y supervivencia libre de progresión en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.

1.7. PROPÓSITO:

El presente trabajo de investigación tuvo la finalidad de aportar datos actualizados y a su vez contribuir a los estudios de LMC en el Perú sobre los resultados del tratamiento con Imatinib. Es el primer estudio de leucemia mieloide crónica en el Perú y aborda un tema importante que es el uso de medicamentos genéricos en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica a lo largo de 7 años que abarcó el estudio.

El estudio establecerá una línea de base para mejora continua en los resultados institucionales, teniendo como principal indicador la respuesta al tratamiento con imatinib como TKI de primera línea.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Andreas Hochhaus, Richard A. Larson, François Guilhot, Jerald P. Radich, Susan Branford, Ph. Timothy P. Hughes; et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med, 2017.⁸

Estudio abierto, multicéntrico con diseño cruzado, cuyo objetivo fue analizar la supervivencia general y respuesta al tratamiento. Fue realizado con 1106 pacientes en 177 centros de 16 países, asignando al azar, un grupo de pacientes diagnosticados recientemente con leucemia mieloide en fase crónica que recibieron Imatinib (267 pacientes) y otro grupo que recibió interferón alfa más citarabina. Se realizó un seguimiento durante 11 años aproximadamente, tras este periodo se determinó que la tasa de supervivencia global es de 10 años en promedio, de los pacientes que recibieron Imatinib (83,3%) y el 82,8% de ellos, alcanzaron una respuesta citogenética completa. Se estimó que el 49,1% de los pacientes que recibieron Imatinib, alcanzaron una respuesta citogenética completa a 6 meses. Se concluyó que la eficacia del uso Imatinib como tratamiento de leucemia mieloide crónica se mantiene en el tiempo y que posee la capacidad de reducir la progresión de la enfermedad y aumento significativo en la tasa de supervivencia global.⁸

María J. Mela Osorio et al. Leucemia mieloide crónica. Monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con Imatinib. Buenos Aires, 2017.⁷

Estudio realizado en 106 pacientes que recibieron tratamiento con Imatinib. Tuvo como objetivo identificar los factores que predicen una

respuesta favorable al tratamiento en pacientes con LMC. Los 106 pacientes recibieron Imatinib 400 mg diarios por un tiempo aproximado de 8,9 años (junio 2000 - diciembre 2015). En este tiempo, se evaluó si existía una respuesta molecular temprana en controles de 3, 6 y 12 meses. Se obtuvo resultados favorables en los controles dentro de los tiempos estimados. Además, se logró alcanzar una supervivencia del 93% de los pacientes durante 5 años en los que fueron monitorizados. Es decir, que uno de los factores predictivos de respuesta favorable al tratamiento sería alcanzar una respuesta molecular temprana en controles temporales específicos de 3, 6 y 12 meses.⁷

Marum JE, Branford S. Current developments in molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2016.⁹

Este estudio menciona que la monitorización de la respuesta molecular cumple un papel fundamental en el éxito del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. Un monitoreo molecular debe basarse en la cuantificación del gen BCR-ABL1 realizado al momento del diagnóstico y en los hitos del tratamiento que son a los 3, 6 y 12 meses de iniciado la terapia con Imatinib. Los autores señalan que los niveles de transcripción del gen BCR-ABL1, medidos en los hitos determinados son los indicadores de una respuesta favorable a Imatinib, esto se define como un recuento de BCR-ABL1 <10% a los 3 meses, <1% a los 6 meses y <0.1% a partir de los 12 meses y valores superiores a lo esperado según los hitos, se clasifican como falla al tratamiento. Existen tipos diferentes de transcripción de BCR-ABL1, que determinan la predicción de una respuesta favorable al tratamiento. Esto se conoce como transcripción e13a3, que tiende a mostrar una sensibilidad favorable al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa a comparación de la transcripción e1a2 que es asociada a tratamientos fallidos.⁹

Lina Maria Martinez Sánchez, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Luis Felipe Álvarez Hernández, Felipe Hernández Restrepo, Camilo Ruiz Mejía, Juan Diego Villegas Álzate. Residual minimal disease: breaking the paradigm of complete remission. Cuba, 2018.¹⁰

Según los autores, mencionan que, dentro de los factores pronósticos y la valoración de la respuesta al tratamiento, es importante determinar si existe enfermedad residual mínima (EMR), en la cuantificación de la transcripción del gen BCR-ABL1 mediante los controles de PCR. La EMR hace referencia al hallazgo de células malignas durante el tratamiento o después del tratamiento con TKI. Se señala que en pacientes que logran la remisión en un mínimo de 2 años, se podría suspender el tratamiento. Sin embargo, las recaídas de estos pacientes están relacionadas a la presencia de EMR en el estudio de PCR, por lo tanto, se considera que la evaluación de existencia de enfermedad mínima residual es importante para determinar si existe respuesta favorable al tratamiento e identificar los pacientes candidatos para suspensión de la terapia con inhibidores de tirosina quinasa.¹⁰

Hughes A, Yong ASM. Immune Effector Recovery in Chronic Myeloid Leukemia and Treatment-Free Remission. Front Immunol. 2017.¹¹

Se conoce que la leucemia mieloide tiene relación con la disminución de la respuesta inmunitaria durante la enfermedad. En este estudio demuestra que el inicio del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa está asociado a la reactivación del sistema inmunitario y la vigilancia inmunitaria dada por células NK y células T en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica. La respuesta molecular es dada por la restauración inmunitaria máxima tras el inicio de la terapia. Dando como resultado el alcance de una respuesta molecular mayor e inclusive la consideración de suspensión del tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa. Es decir que las respuestas óptimas de la recuperación del nivel

inmunitario, especialmente las células NK, durante las evaluaciones periódicas constituyen un factor pronóstico favorable del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. ¹¹

Nicolini, Franck Emmanuel et al. Long-term follow-up of de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on front-line Imatinib. Experimental Hematology.¹²

Estudio de tipo retrospectivo que tuvo como objetivo conocer y demostrar los efectos a largo plazo del tratamiento con Imatinib. Fue realizado con los resultados de 418 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica tratados con Imatinib como terapia de primera línea, en tres centros médicos durante 15 años. Se realizó un seguimiento de 83 meses en promedio, y el resultado de este fue la determinación de la tasa de supervivencia global de 91% durante el tiempo de estudio, la tasa de supervivencia libre de progresión fue de 88, 5% del total de pacientes, y el 21% alcanzó una respuesta molecular estable al año de iniciar el tratamiento. En el último periodo de seguimiento se encontró que 63% aún seguía con Imatinib y 19% de los pacientes estaban en fase de remisión con suspensión del tratamiento. Los autores concluyen que el tratamiento con Imatinib ha demostrado ser efectivo para lograr respuestas favorables en la tasa de supervivencia a lo largo del tiempo ¹²

Dardo Riveros. Chronic Myeloid Leukemia. From clinical trials to daily practice. Argentina, Octubre 2015.¹³

Este estudio señala que la selección del inhibidor de tirosina quinasa debe ser de forma individualizada para cada paciente considerando la edad, comorbilidades y los objetivos terapéuticos de cada uno. En los estudios DASISON y ENESTnd, se demostró la alta eficacia de los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación frente a Imatinib, alcanzando tasa

de respuestas superior y mayor efectividad en pacientes con escalas de riesgo alto. Sin embargo, la tasa de supervivencia global no muestra diferencia significativa entre TKI de segunda línea e Imatinib. A pesar de la superioridad demostrada, el uso de Imatinib sigue resultando efectivo y seguro en personas mayores de 65 años que presentan comorbilidades que, aunque sean considerados pacientes de riesgo alto, responden exitosamente al tratamiento con Imatinib.¹³

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

Sandra Yessenia Uriol. Leucemia mieloide crónica: respuesta de los pacientes al tratamiento con Imatinib en el Hospital PNP Luis N. Sáenz del 2006 al 2011. Escuela de postgrado de medicina humana UNMSM. Lima, 2014.¹⁴

Este estudio tuvo como objetivo determinar la conducta de la enfermedad y su respuesta tras el tratamiento con Imatinib durante los años 2006 al 2011. La autora señala que el 70% de los pacientes evaluados que encontraban en la fase crónica de la enfermedad, lograron alcanzar la remisión completa a comparación de los pacientes que cursaban en fase acelerada. Además, añade que ninguno de los pacientes que fueron diagnosticados en fase acelerada, logró alcanzar una respuesta hematológica completa. Concluyendo que un factor pronóstico de remisión completa es la fase en la que el paciente sea diagnosticado e inicie tratamiento.¹⁴

Pedro Eduardo Lovato. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. Rev Med Hered, 2015.¹⁵

El objetivo del estudio fue realizar una comparación entre la evolución de pacientes menores y mayores de 60 años que siguieron el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. Este estudio determinó el porcentaje de

remisión completa y la tasa de persistencia de la enfermedad en 208 pacientes tras recibir tratamiento. Ambos grupos etarios tuvieron las mismas características clínicas, pero se observó una diferencia estadística correspondiente al pronóstico. Este resultado fue favorable para el grupo de adultos menores de 60 años. Concluyendo que la edad es un factor importante para una respuesta positiva a la terapia con inhibidores de tirosina quinasa.¹⁵

Lisset Katherine Moreno Reyes. Aspectos epidemiológicos y características clínico - hematológicas en pacientes diagnosticados con LMC (leucemia Mieloide crónica) atendidos en el INEN (instituto nacional de enfermedades neoplásicas) durante el periodo 2000-2009. Universidad Nacional Mayor De San Marcos 2015.¹⁶

El objetivo del estudio fue determinar cuáles eran los aspectos epidemiológicos y las características clínico-hematológicas en pacientes diagnosticados con LMC. Se realizó la revisión de 316 historias clínicas de pacientes atendidos en el INEN durante el periodo 2000 – 2009. De los 316 casos revisados, 61.7% fueron varones y 38.3% fueron de género femenino. El promedio de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 38 años. El 79.4% casos fueron diagnosticados durante la fase crónica, el 10.8% durante la fase acelerada y 9.8% en fase o crisis blástica. Con respecto al cuadro clínico, se halló hepatoesplenomegalias, pérdida de peso, dolores articulares y óseos, astenia, y fiebre. Los valores encontrados en las pruebas de laboratorio en pacientes en fase crónica, fue una hemoglobina promedio de 8.53g/dL, valores de leucocitos en 26.440/L y el promedio del valor de recuento plaquetario fue de 408.520/uL. Se concluyó en que existe un predominio del sexo masculino y que el recuento de leucocitos y plaquetario se presentaron con valores promedios entre las 3 fases.¹⁶

2.2. BASES TEÓRICAS

La Leucemia de tipo Mieloide Crónica (LCM) fue descrita por primera vez en el año 1845 por Hughes Bennet, quien se refería a la LMC como una patología de tipo infecciosa que daba origen a una hipertrofia del hígado y el bazo, ocasionando la muerte del paciente, sin embargo, no mucho tiempo después, Rudolf Virchow postuló que la LMC no era una enfermedad infecciosa sino una enfermedad caracterizadas por un aumento desmedido en el número de las células sanguíneas, y por ello le dio el nombre de células leucémicas.^{17, 18}

Al año 1870, Neumann descubrió que las células llamadas leucémicas, tenían origen en la médula ósea y es en 1960, casi 100 años después de su identificación, que Nowel y Hungerford describieron que la LMC al igual que otras leucemias mieloides, se caracterizaban por la presencia de una alteración a nivel de un cromosoma. En 1973, Janet Rowley refirió que esta alteración cromosómica era una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9, 22, llamándolo cromosoma Philadelphia.^{18, 19}

La leucemia mieloide crónica es una patología mieloproliferativa crónica, también reconocida como una neoplasia hematológica maligna clonal por efecto de una mutación genética de las células madre hematopoyéticas. Se diferencia y caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) que procede de la translocación de material cromosómico entre el cromosoma 9 y 22. Esta alteración genética genera repercusión molecular en el oncogén BCR – ABL1, fusionándolos.²⁰

El gen de fusión BCR – ABL1 da como producto la oncoproteína p210, quién es el responsable de la incrementada y desregulada actividad de tirosina cinasa fundamental para la transformación maligna. Esta actividad

desregulada va a alterar las propiedades celulares de adhesión, proliferación y apoptosis conduciendo al fenotipo leucémico.^{21, 22}

La incidencia de Leucemia mieloide crónica en Estados Unidos es de 1 a 1.5 personas por cada 100 000 habitantes. Se presenta con mayor frecuencia en adultos entre la sexta y séptima década de la vida al igual que Europa. Es poco frecuente su manifestación en jóvenes menores de 20 años y tiene una predisposición del género masculino.²³

Los datos epidemiológicos en países de América Latina son escasos, en su mayoría son basados en estudios retrospectivos, y tal vez la falta de información sea uno de los principales problemas ya que no se cuenta con registros de Cáncer actualizados sobre LMC, sin embargo, se conoce que la edad media de diagnóstico es menor debido a tener poblaciones más jóvenes. La prevalencia de la LMC ha seguido en constante aumento en los últimos 10 años debido al alcance de las terapias dirigidas sobre la supervivencia global de los pacientes.²³

La LMC en el 40% de los casos suele desarrollarse de forma asintomática e inclusive pasar desapercibido dado que los síntomas típicos pueden ser confundidos por los pacientes con otras patologías como la anemia. Entre los síntomas referidos con mayor frecuencia, se encuentran la astenia, anorexia, cefalea, pérdida de peso y en aproximadamente el 50% de los pacientes se puede hallar esplenomegalia. Las manifestaciones clínicas se deben a la proliferación descontrolada de una o más líneas mieloides como son las líneas granulocíticas, eritroide y plaquetaria, afectado órganos hematopoyéticos. Entre los hallazgos clínicos característicos se presenta una hiperleucocitosis con expansión granulocítica que puede estar acompañado de eosinófilos o basófilos, y muy frecuentemente trombocitosis.^{21, 24}

El curso de la enfermedad es debido a la desregulación de la actividad tirosina cinasa que permite el desarrollo trifásico de la LMC. Para la clasificación de la fase de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2008 y posteriormente en el 2016 definió criterios de laboratorio para el diagnóstico. Clínicamente se va a dividir en tres fases, la primera llamada fase crónica que va ser la fase en el que ser diagnóstica al 80% de los pacientes, esta puede progresar hacia una fase acelerada para finalmente progresar a la crisis blástica.²⁵

La fase crónica está definida por el recuento de <2% de blastos en médula ósea, presencia en sangre periférica de leucocitosis con predominio de neutrófilos como también puede haber Eosinofilia y basofilia. El valor de las plaquetas puede estar normales o aumentadas. Clínicamente el paciente se puede encontrar asintomático o presentar fatiga, anorexia, cefalea, pérdida de peso y esplenomegalia. Esta etapa puede durar entre tres y ocho años.^{26, 27}

La fase acelerada es diagnóstica cuando hay presencia de 10 – 19% de blastos en médula ósea. En sangre periférica se evidencia basofilia >20% acompañada o no de trombocitopenia que se mantienen resistentes al tratamiento. En esta fase los síntomas pueden ser más evidentes porque está acompañado de fiebre, dolores óseos, diaforesis que suelen ser progresivos refractariamente al tratamiento. La duración de esta etapa suele ser muy variable, puede ir de desde semanas hasta los 18 meses en promedio.^{26, 27}

Finalmente, la Crisis blástica, es caracterizada por la presencia de más del 20% de blastos en médula ósea, proliferación extramedular de blastos y una marcada trombocitopenia. Debido a la agresividad de esta fase, la supervivencia disminuye a meses e inclusive a semanas.^{19, 25}

El diagnóstico de LMC en la mayoría de los casos es sencillo, basado en la clínica y la biometría hemática característica y diferencial, ante la presencia de leucocitosis con inmadurez granulocítica, eosinofílica y basofílica se debe sospechar de que se trate de una LMC. Para la confirmación del diagnóstico se solicita una citología idealmente de aspirado de médula ósea con biopsia y un cariotipo para identificar el cromosoma Philadelphia o translocaciones (9, 22), en caso de no identificar el cromosoma Ph se puede optar reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para identificar el gen de fusión BCR-ABL1.^{25, 26}

La estratificación de riesgo es la evaluación del riesgo relativo de un paciente con LMC para orientar su probable pronóstico y supervivencia. Estas escalas determinan el riesgo mediante un sistema de puntuación utilizando datos clínicos y hematológicos obtenidos antes del inicio de tratamiento. Actualmente, las escalas más utilizadas son la escala Sokal y la escala Hasford, las cuales se clasifican como riesgo bajo, intermedio y alto.²⁷

La escala de Sokal fue establecida en el año 1984 por JE Sokal, luego de estudiar 813 pacientes con LMC diagnosticados en fase no blástica recibiendo tratamiento con sulfán. Su utilidad ha sido revalidada en pacientes que en la actualidad reciben Imatinib. El pronóstico que otorga esta escala se determina midiendo variables como: edad del paciente, tamaño del bazo determinado en centímetros por debajo el reborde costal, el recuento total plaquetario y el porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea al diagnóstico. La clasificación de riesgo es determinada por el puntaje obtenido tras una fórmula matemática y se define como riesgo bajo (puntaje < 0.8), intermedio (puntaje 0.8 – 1.2) y alto (puntaje > 1.2).^{27,}

28

El índice de Hasford (Euro Score), se estableció tras un estudio en 1193 pacientes que recibieron tratamiento con IFN-a, en el que se evaluó más de 26 variables, sin embargo, no ha podido ser validado para pacientes que son tratados con Imatinib. El índice de Hasford mide variables como: edad del paciente, tamaño del bazo valorado a través de la palpación, valor del recuento total de plaquetas y porcentaje de blastos en el aspirado medular en el diagnóstico. El cálculo del riesgo es definido por el puntaje obtenido y se clasifican en riesgo bajo (< o igual que 780), riesgo intermedio (> 780, < o igual 1, 480) y riesgo alto (> 1, 480).²⁷

El manejo de la LMC ha ido evolucionando rápidamente a lo largo del tiempo, desde el trasplante alogénico, el uso de interferón alfa y hasta la actualidad con el ingreso de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Antes de la llegada de los TKI, la opción terapéutica disponible era el interferón alfa como tratamiento de elección alcanzando respuestas celulares completas en el 5 al 20% en pacientes en fase crónica, a pesar de ello, también se describieron las altas tasas de toxicidad que producía y la pérdida de su eficacia a lo largo del tratamiento. Actualmente, se encuentran disponibles los TKIs (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib y Ponatinib) que han demostrado ser altamente eficaces.¹⁸

El Imatinib, es el TKI de primera línea de elección con menores efectos adversos frente a los otros TKIs y una rápida absorción. Tras la confirmación de LMC, idealmente se inicia con Imatinib de 400mg para fase crónica de bajo riesgo, mientras que los de segunda generación (Dasatinib y Nilotinib) son considerados de primera línea de elección en pacientes de moderado o alto riesgo, o en fases refractarias al tratamiento. Tanto Imatinib como los TKIs de segunda han demostrado una supervivencia general del 85 – 95% después de 5 años.^{25, 26}

La respuesta al tratamiento es evaluada a través de los parámetros, hematológicos, citogenéticos y moleculares. A los primeros 15 días de tratamiento se debe realizar una biometría hemática para comprobar se haya conseguido una remisión hematológica completa sin citopenias significativas, además de la disminución o ausencia de signos y síntomas, esta remisión puede ser esperada hasta los 3 meses, de no conseguirse dentro de ese tiempo, se conoce como resistencia primaria al tratamiento.^{26, 28}

La respuesta citogenética debe ser evaluada a los 3 y 6 meses esperando hallar una respuesta citogenética mayor o parcial, luego cada 6 meses hasta alcanzar la respuesta citogenética completa. En caso no se obtenga la respuesta citogenética parcial en los primeros 6 meses, se considera resistencia primaria al tratamiento. 26, 28. La respuesta molecular debe ser evaluada idealmente cada 3 meses mediante la cuantificación de los niveles de transcritos de BCR-ABL1 con qRT-PCR. En los primeros 3 meses de tratamiento los niveles de BCR-ABL1 deben ser menor igual al 10%; a los 6 meses los niveles deben ser <1% y al año de tratamiento se espera que sea menor igual al 0.1%; cualquier valor superior a lo esperado se clasifica como falla o resistencia al tratamiento.²⁹

2.3. MARCO CONCEPTUAL

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Enfermedad clonal mieloproliferativa originada de una modificación neoplásica en las células hematopoyéticas pluripotenciales a nivel de la médula ósea, asociado a la presencia característica del gen de fusión BCR-ABL1 del cromosoma Philadelphia. El gen de fusión BCR-ABL es una proteína, que ha facilitado el diagnóstico y tratamiento, dado que es considerado el blanco de la terapia de LMC, con el objetivo de inhibir la

señalización de transducción e inhibir la actividad de la proteína tirosina quinasa. A pesar de que la etiología aún no se conoce, los avances sobre el conocimiento detallado sobre los mecanismos moleculares han llevado a comprender la fisiopatología de la enfermedad y permitido el desarrollo de tratamiento dirigido de la LMC con los TKIs ha aumentado la supervivencia de los pacientes y la prevalencia de la enfermedad.³⁰

Citología de aspirado de Médula Ósea y biopsia

En la actualidad, el estudio morfológico de médula ósea sigue siendo indispensable al diagnóstico de LMC. Tanto el aspirado de médula ósea (AMO) y biopsia de médula ósea (BMO) son métodos diagnósticos disponibles para la identificación detallada de las células anormales y cada uno tiene diferentes indicaciones, el amo está indicado para la identificación celular detallada, estudios de hierro medular, tipificación blástica, citoquímica, citogenética, citometría de flujo y cultivo microbiológico, mientras que la biopsia tiene indicación para un reconocimiento estructural general, evaluación de celularidad, detección de lesiones focales, infiltraciones medulares, valoración del hueso y estroma, detecciones mediante inmunohistoquímica, además de ser una única técnica útil para evaluar fibrosis medular. Ninguna de las dos técnicas es superior a otra dado que cada una tiene una utilidad dependiendo de la enfermedad o síndrome que se quiera estudiar, y en el caso de la LMC, la biopsia de médula ósea es el estudio indicado, sin embargo, el AMO se puede utilizar como método auxiliar si se quiere realizar exámenes de citogenética y biología molecular. Los resultados de la BMO en LMC es reportado como médula ósea hipercelular con hiperplasia monocítica que puede o no estar acompañado de granulocitosis y aumento de la relación mieloeitroide, por otra parte, el AMO permite la identificación de la proliferación monocítica, la cantidad de blastos para la clasificación de la fase de enfermedad.³¹

Identificación del BCR-ABL mediante qRT-PCR

Las bases moleculares de la LMC radican en el resultado de la translocación recíproca de los genes ABL y BCR en los cromosomas 9 y 22 respectivamente, la translocación cromosomal da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1, el cual tiene como producto final la proteína 210 hallada en el 95% de los pacientes con LMC, esta oncoproteína va ser la causal de las anormalidades fenotípicas de la fase crónica, ya sea b3a2 en el 55% o b2a2 en el 40% de los casos. Por lo tanto, la determinación de los transcritos del BCR-ABL mediante el método cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa es de gran utilidad para la monitorización molecular durante el tratamiento y no tanto para el diagnóstico, sin embargo, en caso de no contar con los exámenes estándar para el diagnóstico de LMC, la identificación del oncogén de fusión BCR-ABL1.²⁹

2.4. HIPÓTESIS

El presente estudio no tiene hipótesis dado que es de nivel descriptivo.

2.5. VARIABLES

Variable Cuantitativa:

- Edad
- Supervivencia libre de progresión

Variables dependientes:

- Genero
- Lugar de nacimiento
- Índice Sokal
- Respuesta hematológica completa

- Respuesta molecular mayor
- Falla al tratamiento
- Progresión a enfermedad avanzada

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Género: Características agrupadas del individuo determinadas por femenino o masculino, designadas en la ficha de registro como femenino (0) y masculino (1).

Edad: Tiempo cronológico de vida en años al momento del paciente al diagnóstico registrado en la historia clínica.

Lugar de nacimiento: Área geográfica (provincia, macroregión) al nacimiento registrado en la historia clínica.

Índice Sokal: Clasificación de riesgo determinada por el puntaje obtenido tras una fórmula matemática y se define como riesgo bajo (puntaje < 0.8), intermedio (puntaje 0.8 – 1.2) y alto (puntaje > 1.2).

Respuesta hematológica completa: sin citopenias significativas, además de la disminución o ausencia de signos y síntomas.

Respuesta molecular mayor: transcriptos BCR-ABL <0.1%

Falla al tratamiento: pérdida de respuesta al tratamiento evidenciada con el aumento de transcritos BCR – ABL, reaparición de signos, síntomas y citopenias.

Progresión a enfermedad avanzada: pacientes que pierden las respuestas al tratamiento y progresan a fase acelerada, blástica.

Supervivencia libre de progresión: Periodo de tiempo después de terminar el tratamiento, sin signos de la enfermedad.

CAPITULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo observacional, longitudinal y retrospectivo. Es de tipo observacional porque durante la ejecución del estudio se buscó medir distintas tasas de frecuencia de las variables investigadas; es longitudinal porque la medición de variables se realizó a través de un seguimiento de eventos a lo largo de un periodo concreto. Considerado retrospectivo porque el registro se basó en una población que ya fue diagnosticada.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se encuentra en el nivel de investigación descriptivo dado que tuvo la finalidad de establecer las tasas de frecuencia de las variables estudiadas.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN: Conformada por 256 pacientes con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica atendidos y diagnosticados en el servicio de Oncohematología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2013 – 2019.

MUESTRA: Muestra no probabilística por conveniencia, ya que se seleccionó 188 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico patológico de LMC entre 2013 y 2019 que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 16 años con leucemia mieloide crónica diagnosticados en el INEN durante el periodo 2013 – 2019.
- Pacientes que tengan al menos un examen diagnóstico (Aspirado y biopsia de médula ósea, cariotipo, o detección de BCR-ABL).
- Pacientes con el diagnóstico de LMC que hayan recibido tratamiento con Imatinib.
- Pacientes que tengan al menos una prueba de PCR a los 18 meses.
- Pacientes que hayan continuado su tratamiento en el INEN.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con LMC menores de 16 años.
- Pacientes que no fueron diagnosticados en INEN durante el periodo de estudio.
- Pacientes que no cuenten con al menos un examen diagnóstico (Aspirado y biopsia de médula ósea, cariotipo, o detección de BCR-ABL).
- Pacientes con LMC que hayan recibido tratamiento inicial con otro TKI.
- Pacientes que no cuentan con prueba de PCR a los 18 meses como mínimo.
- Pacientes que hayan continuado su tratamiento en otro hospital o de forma privada.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El presente estudio empleó la técnica documental haciendo la recolección de información de forma retrospectiva a partir de fuentes secundarias. El presente estudio se basó en los datos del sistema de información del Instituto Nacional de Enfermedades Nacionales,

denominado SYS. Este sistema registra los datos de las historias clínicas, evaluaciones y los resultados de los exámenes de laboratorio e imágenes de los pacientes atendidos en el instituto. Además, este sistema es de uso regular por los médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para revisar los resultados de laboratorio, de imágenes y ver historias clínicas pasadas, entre otros datos, desde diferentes momentos y servicios dentro del instituto.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Respecto al recojo de datos y debido a la coyuntura de la pandemia del COVID-19, el presente estudio presentó un mínimo riesgo de exposición puesto a que la recolección de la información fue realizada sin necesidad de entrar en contacto cercano con los pacientes. Además, se siguieron los protocolos de seguridad respectivos como el uso de equipos de protección personal, medidas de saneamiento y distanciamiento.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento de datos del presente estudio, se trasladó la información de los datos de las fichas de recolección a una hoja de Microsoft Excel para organizar las observaciones con sus respectivas variables. La base de datos formada en el Microsoft Excel fue subida al programa estadístico SPSS 25, donde se creó un diccionario de variables. Dentro del análisis exploratorio, se evaluaron los datos faltantes y la plausibilidad de este conforme corresponda. Para el análisis univariado, se describieron las variables cuantitativas y cualitativas por medio de frecuencias absolutas (N) y frecuencias relativas (%). En cuanto a las variables cuantitativas, se representaron mediante medias y medianas.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio valoró una serie de aspectos éticos para la correcta conducción del trabajo. Primero, se mantuvo en anonimato la identidad de las personas cuya información fue colectada en la investigación. Para ello se evitó utilizar el nombre de cada paciente creando un código para cada uno al momento de ser ingresado a la base de datos. Asimismo, como se conoció la información personal de cada paciente, se declaró que la información recolectada de cada individuo fue usada únicamente con fines académicos y sin mención alguna en el estudio. Cabe resaltar que se contó con el asesoramiento de un investigador institucional. Asimismo, se solicitó el acceso a la información respectiva siempre bajo la tutela del investigador institucional. Los resultados del estudio serán publicados en el repositorio académico de la UPSJB y adicionalmente en versión de artículo en una revista científica para que los resultados puedan estar en acceso abierto para toda la comunicada científica.

CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS

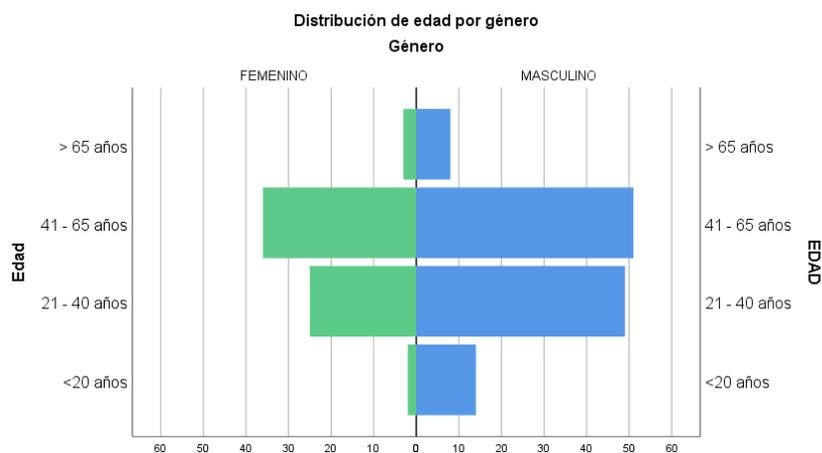
4.1. RESULTADOS

TABLA N°1
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y GÉNERO DE PACIENTES CON LMC
DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2013 – 2019

		Género				Total	
		Femenino		Masculino		N°	%
		N°	%	N°	%		
Edad	<20 años	2	12.5%	14	87.5%	16	8.5%
	21 - 40 años	25	33.7%	49	66.3%	74	39.3%
	41 - 65 años	36	41.4%	51	58.6%	87	46.3%
	> 65 años	3	27.3%	8	72.7%	11	5.9%
Total		66	35.1%	122	64.9%	188	100%

Fuente: autoría personal

GRÁFICO N°1
DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO EN PACIENTES CON LMC
DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.



Fuente: autoría personal

Interpretación

Tabla N°1 y Gráfico N°1. La distribución según género corresponde a 66 casos (35,1%) del género femenino y 122 casos (64,9%) del género masculino, siendo la razón hombre/mujer de 1.8. La moda del rango de edad de los pacientes al diagnóstico es entre los 41 – 65 años con una edad promedio de 42 años, que oscila entre los 17 años (mínimo) y 80 años (máxima).

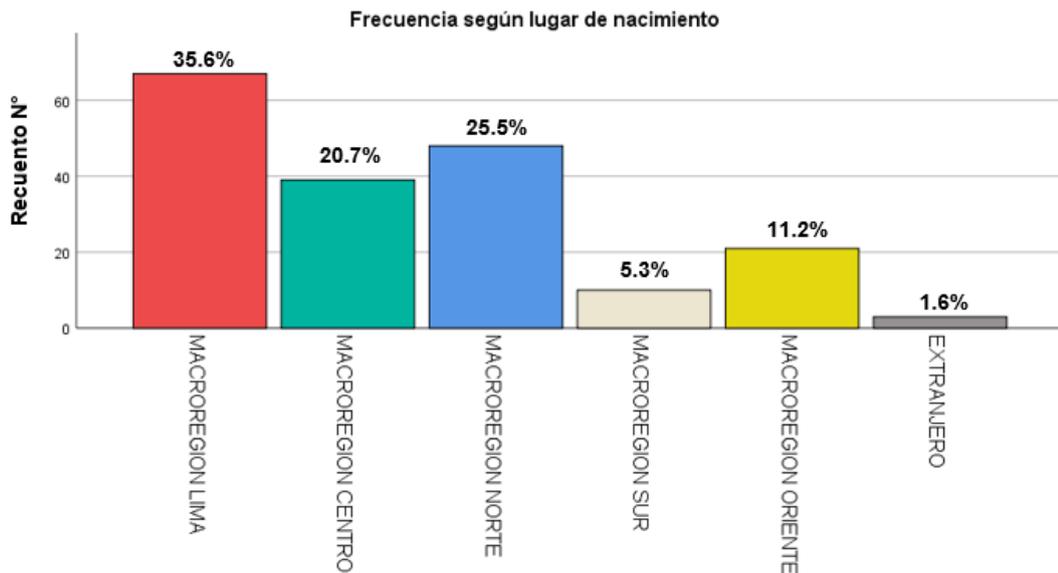
TABLA N°2
FRECUENCIA DE LMC SEGÚN FASE DE LA ENFERMEDAD EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019.

		EDAD				Total	
		<20 años	21 - 40 años	41 - 65 años	> 65 años	N°	%
Diagnóstico	LMCFC	15	60	78	11	164	87.2%
	LMCFA	1	13	9	0	23	12.3%
	LMCCB	0	1	0	0	1	0.5%
Total		16	74	87	11	188	100

Interpretación

Tabla N°2. Los casos diagnosticados de LMC en el INEN se da en mayor número (87.2%) durante la fase crónica de la enfermedad siendo más común entre los 41 y 65 años. Las fases avanzadas de la enfermedad se presentan en menor proporción (12.8%), dentro de lo cual, la fase acelerada es la más frecuente (12.3%); ambas fases avanzadas son diagnosticados en pacientes más jóvenes, entre los 21 a 40 años con mayor incidencia frente a otros rangos de edad del estudio.

GRÁFICO N°2
FRECUENCIA DE CASOS DE LMC DIAGNOSTICADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS SEGÚN
MACROREGION DE NACIMIENTO.



Interpretación

Gráfico N°2. La distribución de casos de LMC según la macroregión de nacimiento, corresponde predominancia (35,6%) a la macroregión Lima (Lima metropolitana, Lima provincia, Callao) con 67 casos, seguida de la macroregión norte (Ancash, Cajamarca, La Libertad, Lambayeque, Piura, Sullana y Tumbes) con 48 casos (25,5%) y el tercero en frecuencia es la macroregión centro (Apurímac, Ayacucho, Huancavelica, Huánuco, Junín, Pasco e Ica) con 39 casos (20,7%). En menor proporción (11,2%) la macroregión oriente (Amazonas, Loreto, San Martín y Ucayali) con 21 casos y la macroregión sur (Arequipa, Cusco, Madre de Dios, Moquegua, Puno y Tacna) con 10 casos (5,3%); además de hallar 3 casos de LMC de nacionalidad extranjera venezolana y argentina (1,6%).

TABLA N°3
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS AL
DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019

Signos y síntomas		
	Frecuencia	Porcentaje
Hepatomegalia y/o esplenomegalia	79	42,2
Astenia	70	37,2
Dolor óseo, articular, abdominal	56	29,7
Malestar general	27	14,3
Pérdida de peso	16	8,5
Sensación alza térmica	46	24,4
Diaforesis	14	7,4
Lesiones purpúricas	11	5,8

Fuente: autoría personal

Interpretación

Tabla N°3. La frecuencia de los signos y síntomas reportados al diagnóstico de LMC, corresponde en mayor porcentaje a la hepatomegalia y/o esplenomegalia presente en 79 pacientes (42,2%), seguido de la astenia al diagnóstico en 70 pacientes (37,2%) y la presencia de dolores óseos, articulares y/o abdominales al diagnóstico en 26 pacientes (29,7%) y en menor frecuencia (5,8%) la presencia de lesiones purpúricas en 11 pacientes.

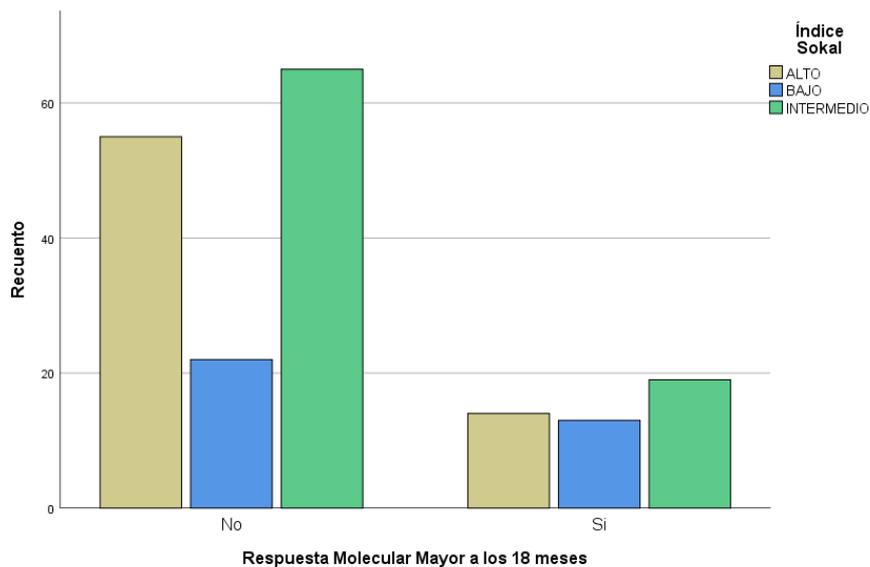
TABLA N°4
FRECUENCIA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO CON IMATINIB
SEGÚN EL ÍNDICE DE SOKAL AL DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 –
2019

		Índice Sokal			Total	
		Alto	Bajo	Intermedio	N	%
Respuesta hematológica	No	25	5	29	59	31.4
	Si	44	30	55	129	68.6
Falla al tratamiento	No	35	26	59	120	63.8
	Si	34	9	25	68	36.2
Progresión a fases avanzadas	No	58	33	75	166	88.3
	Fase acelerada	1	0	4	5	2.7
	Crisis blástica	10	2	5	17	9
Respuesta molecular mayor a 18 meses	No	55	22	65	142	75.5
	Si	14	13	19	46	24.5

Fuente: autoría personal

GRAFICO N°3

FRECUENCIA DE RESPUESTA MOLECULAR MAYOR SEGÚN EL
ÍNDICE DE SOKAL AL DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019



Fuente: autoría personal

Interpretación

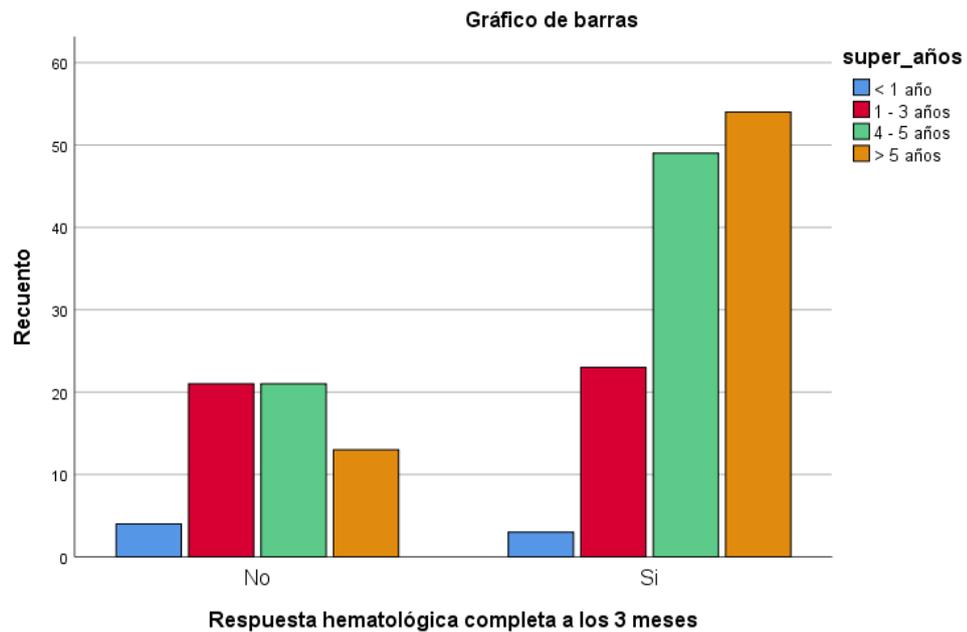
Tabla N°4 y Gráfico N°3. Se evidencia que los pacientes que alcanzaron la respuesta hematológica completa a los 3 meses de tratamiento fueron el 68.6%. La tasa de falla al tratamiento y progresión a fases avanzadas de la enfermedad se presentó en menor proporción, que tuvo mayor incidencia en los pacientes estadificados como sokal intermedio y alto al diagnóstico; siendo 36.2% y 11.7% respectivamente. La tasa de respuesta molecular mayor alcanzada a los 18 meses de tratamiento fue de 24.5% del total de casos estudiados.

TABLA N°5

FRECUENCIA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN AÑOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LMC EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2013 – 2019

Supervivencia libre de progresión a fases avanzadas		N	%
Años	< 1 año	7	3,7
	1 - 3 años	44	23,4
	4 - 5 años	70	37,2
	> 5 años	67	35,6
	Total	188	100,0

GRAFICO N°4
FRECUENCIA DE AÑOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN
A FASES AVANZADAS DE LA ENFERMEDAD SEGÚN RESPUESTA
HEMATOLOGICA COMPLETA



Interpretación

Tabla N°5 y Gráfico N°4. La supervivencia libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad en el 72.8% fue mayor a 4 años. El 3.7% de pacientes tuvieron una supervivencia menor a 1 año. La supervivencia libre de progresión a fases avanzadas fue mayor en años en los pacientes que alcanzaron respuesta hematológica completa a los 3 meses de tratamiento (129 casos).

4.2. DISCUSIÓN

En el Perú, no existen datos estadísticos actualizados ni específicos sobre LMC, por lo tanto, no se cuenta con indicadores epidemiológicos que reflejen la realidad de la LMC en el país. Por ello, el presente estudio tuvo la finalidad de conocer las características clínicas y resultados del tratamiento con Imatinib en los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2013 – 2019. La investigación se realizó en el INEN debido a que es el centro de referencia más importante a nivel nacional de enfermedades neoplásicas en dónde confluyen pacientes de todas las regiones.

Para desarrollar el estudio se hizo la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes con el diagnóstico de LMC atendidos en el INEN que estuviesen dentro del periodo de estudio, se hallaron 188 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión con una frecuencia promedio de 26 casos al año, sobre los cuáles se hizo el procesamiento de datos y realizó el siguiente análisis mediante estadística descriptiva.

En la **Tabla 1** se muestra la distribución de frecuencia de LMC según edad, las cuáles fueron divididas en intervalos de edades basado en el estudio publicados por Moreno-Reyes L. (2016), en dónde el rango de edad más frecuente de diagnóstico de LMC fue de 41 – 65 años. En el presente estudio se evidenció que el rango de edad al diagnóstico más frecuente fue entre los 41 – 65 años, con mayor frecuencia a los 42 años y con una tendencia a disminuir con la edad, dichos datos son similares a estudios anteriores realizados en el Perú que reportaron una edad media de 38 años y un menor porcentaje en los extremos de la vida¹⁹, sin embargo, los datos obtenidos sí difieren de las fuentes bibliográficas internacionales en la que la edad media al diagnóstico se suele encontrar entre la quinta y sexta década de la vida, además de tener una tendencia a aumentar con la edad.^{14, 31}

En cuanto al género, en el **Gráfico 1** se evidencia que al igual que las fuentes bibliográficas nacionales e internacionales, la LMC mantiene un predominio en varones con 64,9% frente a un 35,1% para mujeres, es decir 1,8 varones por cada 1 mujer diagnosticada con LMC, así también se pudo observar que no existieron diferencias entre la edad promedio de diagnóstico y el género, manteniendo la misma frecuencia en el grupo etario de 41 – 65 años para ambos géneros.^{12, 25}

La **Tabla 2** muestran la distribución de casos según estadio de la enfermedad de LMC según rango de edad, reportando la mayor cantidad de casos de LMC en fase crónica con 164 pacientes, siendo este más frecuente entre las edades 41 – 65 años. La distribución de LMC según la clasificación de la OMS, la fase al diagnóstico más frecuente (80,9%) fueron en fase crónica, resultados que concuerdan con las fuentes internacionales consultadas.

En el **Gráfico 2** se expone la distribución de casos de LMC según macroregión de nacimiento, correspondiendo la mayor proporción de casos a la macroregión Lima (35,6); siendo la macroregión norte (Cajamarca, Ancash, Lambayeque, La libertad, Piura, y Tumbes) el segundo en frecuencia y en menor proporción (25,5%) la macroregión sur (Cusco, Arequipa, Moquegua y Puno). Estos datos difieren de reportes de estudios anteriores, en donde la mayor proporción de casos se concentraban en Lambayeque, Junín, Ancash y Piura²⁰, dicha diferencia puede deberse al aumento de inmigración hacia Lima en los últimos años según las declaraciones de Javier Alvarez, director de Ipsos Perú en el 2019.

En la **Tabla 3** se evidencia la frecuencia de los signos y síntomas al diagnóstico de LMC, con respecto a los síntomas, el 37,2% manifestó astenia como síntoma inicial de la enfermedad, además de también presentar dolores osteomusculares (29,7%), malestar general (14,3%),

pérdida de peso (8,5%) y en menor proporción la diaforesis y lesiones purpúricas, 7,4% y 5,8% respectivamente. En cuanto a los signos, se halló 42,2% de visceromegalia (Hepatomegalia y/o esplenomegalia), siendo estos datos similares a la bibliografía consultada, por otra parte, los casos asintomáticos fueron de 4,1% que según los reportes estos casos pueden llegar a ser el 40% de los diagnósticos.^{12, 15}

La **Tabla 4 y Gráfico 3** muestra la distribución de los principales resultados del tratamiento con Imatinib como TKI de primera línea con respecto al índice Sokal del paciente al diagnóstico. Se halló que el 68.6% alcanzó la respuesta hematológica completa a los 3 meses de iniciado el tratamiento. La falla al tratamiento se presentó con mayor incidencia en los casos de índice Sokal intermedio y alto (%), de igual manera la progresión a fases avanzadas de la enfermedad se evidenció en los pacientes con índice Sokal intermedio y alto (11.7%). La tasa de respuesta molecular mayor a los 18 meses fue de 24.5%. Estos resultados se asemejan al estudio de Maria Osorio en el que reportó que el 49% de su estudio alcanzó la respuesta molecular mayor a los 12 meses del tratamiento.

En la **Tabla 5 y Gráfico 4** se evidencia que la supervivencia libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad de los pacientes con LMC es de 72,8% mayor a 4 años en promedio hasta el término del presente estudio, datos similares se hallaron en el estudio de Rene Vidal en el periodo 2000 – 2005 en Arequipa, en el cuál reportó una sobrevida del 61,11% durante los 5 años de estudio.¹⁰ Se registró que la supervivencia libre de progresión a fases avanzadas de la enfermedad era mayor en los pacientes que alcanzaron la respuesta hematológica completa a los 3 meses (68.6%).

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Del total de casos estudiados (188), se concluye que la incidencia de casos nuevos de Leucemia mieloide crónica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es de 26 casos al año durante el periodo de estudio 2013 – 2019. El grupo etario con mayor frecuencia de casos es de 41 y 65 años, con una edad media de 42 años, con predominio hacia el género masculino con una relación hombre/mujer de 1.8.

La mayor concentración de casos de LMC según macroregión de nacimiento fue la macroregión Lima representando el 35,6%, seguido en frecuencia por la macroregión norte, siendo Cajamarca el departamento con mayor porcentaje de casos y en menor frecuencia, la macroregión sur con 25,5%, siendo el departamento de Piura el que concentra la mayor cantidad de casos en el sur del Perú. Al diagnóstico, el 80,9% de los casos corresponden a la fase crónica de LMC, mientras que las fases avanzadas (fase acelerada y crisis blástica), se presentan en menor proporción, así mismo en las tres fases se mantiene el predominio hacia el género masculino, sin embargo, en la crisis blástica este se duplica.

La principal manifestación clínica reportada fue la visceromegalia en el 42,2% de los casos estudiados, seguido de síntomas de astenia, dolores osteoarticulares, malestar general y pérdida de peso. En menor frecuencia la presencia de diaforesis y lesiones purpúricas, 7,4% y 5,8% respectivamente.

Dentro de los principales resultados de tratamiento con Imatinib con TKI de primera línea, se encuentra la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses tras iniciado el tratamiento fue de 68.6%. La tasa de respuesta molecular mayor a los 18 meses de tratamiento fue de 24.5% del total de casos estudiados.

La supervivencia de LMC es en promedio de 5 años en el 72,8% y una mortalidad de 13,2% asociada a casos de fase crónica que progresaron a fases avanzadas en aproximadamente el 11,7% de los fallecidos durante el periodo de estudio. Se concluye que la eficacia del uso de Imatinib como tratamiento de leucemia mieloide crónica se mantiene en el tiempo y que posee la capacidad de reducir la progresión de la enfermedad.

5.2. RECOMENDACIONES

La falta de estadística actualizada y específica, es uno de los factores de limitación para el desarrollo de investigaciones, guías prácticas nacionales y políticas públicas de salud, razón por la cual se debe implementar un registro nacional de cáncer mediante un sistema automático que se disponga en todos los centros diagnósticos de cáncer.

Una de las principales limitaciones del presente trabajo fue la información incompleta obtenida de las historias clínicas, no pudiendo obtener la data del 100% de los casos de LMC diagnosticados en el INEN 2013 – 2019, por lo cual es de importancia mantener un registro completo para la obtención de estadística más precisa para futuras investigaciones.

Para el diagnóstico de LMC, el 81% de los casos del estudio contaba con citometría de flujo indistinto de la fase en la que fue el diagnóstico, sin embargo, los criterios diagnósticos de la OMS, la guía práctica ESMO y recomendaciones de ELN (European LeukemiaNet) indican que para el diagnóstico de LMC en fase crónica es útil la citología de médula ósea y la citometría de flujo debe ser reservada para la evaluación de fases avanzadas.

La descentralización de la salud es un objetivo de suma importancia que debe llevarse a cabo con el fin de poner en actividad al 100% los IREN norte y IREN sur dado la concentración de casos en las macroregiones, así otorgando el derecho al acceso a la salud de todos los pacientes que tienen dificultades para llegar a Lima para su diagnóstico y/o tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero González Adrián. Myeloid chronic leukemia: a treatment paradigm in oncohematology. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 Sep [citado 2022 Jun 10]; 36(3): e1308.
2. Pérez-Zúñiga Juan Manuel, Vicenteño-Luna Felipe de Jesús, Reséndiz-Olea Rodrigo, Martínez-Ríos Annel, García-Sánchez René. ¿Qué resultados logran los pacientes que cursan con leucemia mieloide crónica actualmente?. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2019 Oct [citado 2022 Jun 11]; 35(5): 696-702.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2022.
4. Instituto nacional de Enfermedades neoplásicas. Reporte de Cáncer de Lima Metropolitana. Estudio de Incidencia y Mortalidad 2004 – 2005. Volumen IV. MINSA, Perú 2013.
5. Varela-Briceño, Carlos; Rodríguez - Pineda, Miguel; Jiménez-Morales, Fabián; RichmondNavarro, Juan; Granado-Barrero, Alberto; et al. Situación Actual de Leucemia Mieloide Crónica en Costa Rica. Acta méd costarric Vol 60 (1), enero-marzo 2018.
6. Neil P. Shah. La vida con leucemia mieloide crónica. Leukemia y Lymphoma society. San Francisco, CA. Mayo, 2015
7. Andreas Hochhaus, Richard A. Larson, François Guilhot, Jerald P. Radich, Susan Branford, Ph. Timothy P. Hughes; et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2017; 376:917-927.
8. María J. Mela Osorio et al. Leucemia mieloide crónica. Monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con Imatinib. MEDICINA – Volumen 7, Buenos Aires. 2017
9. Marum JE, Branford S. Current developments in molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2016; 7(5):237–251.

10. Lina Maria Martinez Sánchez, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Luis Felipe Álvarez Hernández, Felipe Hernández Restrepo, Camilo Ruiz Mejía, Juan Diego Villegas Álzate. Residual minimal disease: breaking the paradigm of complete remission. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia*. 2018; 34(1):21-32.
11. Hughes A, Yong ASM. Immune Effector Recovery in Chronic Myeloid Leukemia and Treatment-Free Remission. *Front Immunol*. 2017; 8:469. Published 2017 Apr 24.
12. Nicolini, Franck Emmanuel et al. Long-term follow-up of de novo chronic phase chronic myelogenous leukemia patients on front-line Imatinib. *Experimental Hematology*, Volume 64, 97 – 105.
13. Dardo Riveros. Chronic Myeloid Leukemia. From clinical trials to daily practice. *HEMATOLOGÍA*. Volumen 19. Número Extraordinario. XXII Congreso: 162 - 170. Argentina, Octubre 2015
14. Pedro Eduardo Lovato. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Rev Med Hered*, 2015; 26: 460-166.
15. Sandra Yessenia Uriol. Leucemia mieloide crónica: respuesta de los pacientes al tratamiento con Imatinib en el Hospital PNP Luis N. Sáenz del 2006 al 2011. Escuela de post grado de medicina humana UNMSM. Lima, 2014.
16. Lisset Katherine Moreno Reyes. Aspectos epidemiológicos y características clínico - hematológicas en Pacientes diagnosticados con LMC (leucemia Mieloide crónica) atendidos en el INEN (instituto nacional de enfermedades neoplásicas) durante el periodo 2000-2009. Universidad Nacional Mayor De San Marcos 2015
17. Carlos S Ron-Guerrero. Chronic myeloid leukemia in molecular remission greater than 44 months without treatment. *Rev Hematol Mex*. 2018 octubre - diciembre; 19(4):231-236.
18. Asociación Andaluza de Hematología y hemoterapia. Guía andaluza de leucemia mieloide crónica. 2013.

19. Beligoy Luis, Conti Rafael. Leucemia mieloide crónica. Sociedad Argentina de Hematología.
20. René Vidal Cari Mogrovejo. Aspectos Clínico-epidemiológicos, Tratamiento y Pronóstico de los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, 2000 – 2005. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Facultad de Medicina. Arequipa, Perú 2013.
21. Morales C, Torres V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2010; 24(1):97-108.
22. Dra. Valia Pavón Morán, Dr. Porfirio Hernández Ramírez. Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba.
23. Artigas Carmen Gloria, Melo Angélica, Roa Juan Carlos, Roa Iván, Quijada Ingrid, Vittini Cecilia et al. Transcritos de fusión del gen bcr/abl en pacientes con leucemia mieloide crónica. Int. J. Morphol. 2003; 21(3): 205-209
24. María Antonieta Chávez-González, Manuel Ayala-Sánchez, Héctor Mayani. Leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. Rev Invest Clín 2009; 61(3): 221-232.
25. Carlos S Ron-Guerrero. Chronic myeloid leukemia in molecular remission greater than 44 months without treatment. Rev Hematol Mex. 2018 octubre - diciembre; 19(4):231-236.
26. Asociación Andaluza de Hematología y hemoterapia. Guía andaluza de leucemia mieloide crónica. 2013.
27. Beligoy Luis, Conti Rafael. Leucemia mieloide crónica. Sociedad Argentina de Hematología.
28. Morales C, Torres V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2010; 24(1):97-108.

29. Valia Pavón Morán, Porfirio Hernández Ramírez. Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba.
30. Aimee Margarita Torres Argandoña. Estudio descriptivo sobre hallazgos al diagnóstico, tratamiento recibido y evolución de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en el Hospital Nacional Edgardo Reblagiatí Martins 1193 – 2000, Facultad de Medicina Humana, Universidad Mayor de San Marcos. 2003.
31. Luis Hernández Nieto. Biopsia de la Médula Ósea, perspectiva clínico – patológica 2º edición. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2017.

ANEXOS

ANEXO N°1: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE CUANTITATIVA:			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
EDAD	Años de vida al momento del diagnóstico	Razón	Ficha de recolección de datos
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	Meses desde inicio del tratamiento hasta la pérdida de respuesta.	Razón	Ficha de recolección de datos

VARIABLE CUALITATIVA:			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
GENERO	Sexo del paciente registrado en la historia clínica	Nominal	Ficha de recolección de datos
LUGAR DE NACIMIENTO	Ciudad, Departamento en dónde nació el paciente.	Nominal	Ficha de recolección de datos
RESPUESTA HEMATOLÓGICA COMPLETA	No citopenias, no signos, no síntomas.	Nominal	Ficha de recolección de datos

RESPUESTA MOLECULAR MAYOR	BCR-ABL $\leq 0.1\%$ al mes 18 de tratamiento.	Nominal	Ficha de recolección de datos
FALLA AL TRATAMIENTO	Sin RHC Sin RC, metafases Ph+ > 95% Sin RCP, metafases Ph+ 36-65%	Nominal	Ficha de recolección de datos
PROGRESIÓN A ENFERMEDAD AVANZADA	Fase acelerada Crisis blástica	Nominal	Ficha de recolección de datos



Daniel J. Enriquez Vera
Oncólogo Clínico
CMP 62458 RNE 032274

ANEXO N°2: INSTRUMENTO



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Título: Características clínicas y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 - 2019.

Autor: Diaz Soto, Mery Stefanny

Fecha:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS N° _____

I. DATOS DE AFILIACIÓN

Código de paciente	
Fecha de diagnóstico	
Edad	
Genero	() Masculino () Femenino
Lugar de nacimiento	

II. DATOS DEL DIAGNOSTICO

Valor de hemoglobina al diagnostico	
Recuento leucocitos al diagnostico	
Recuento de plaquetas al diagnostico	
PCR %	
Citometría de Flujo/Biopsia	
Visceromegalias	() Hepatomegalia () Esplenomegalia
Índice Sokal	() Bajo () intermedio () Alto

III. TRATAMIENTO

Recibió Imatinib como TKI de primera elección	() Si () No
---	---------------

IV. CONTROL A LOS 3 MESES

Valor de hemoglobina al control	
Recuento leucocitos al control	
Recuento de plaquetas al control	
Visceromegalias	() Hepatomegalia () Esplenomegalia
PCR %	
Respuesta hematológica completa	() Si () No

V. CONTROL A LOS 18 MESES

Valor de hemoglobina al control	
Recuento leucocitos al control	
Recuento de plaquetas al control	
PCR %	
Respuesta molecular mayor	() Si () No

VI. RESULTADOS

Respuesta hematológica	() Si () No	Fecha:
Respuesta molecular mayor	() Si () No	Fecha: Valor:
Falla al Tratamiento	() Con Imatinib	Fecha:
Progresión de la enfermedad	() Fase acelerada () Crisis blástica	Fecha:
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad	Tiempo en meses:	

ANEXO N°3: INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1. Apellidos y Nombres del Experto: ENRIQUEZ VERA DANIEL JAIR
- 1.2. Cargo e institución donde labora: Kagashima University
- 1.3. Tipo de Experto: Especialista
- 1.4. Nombre del instrumento: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
- 1.5. Autor (a) del instrumento: DIAZ SOTO, MERY STEFANNY

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					X
ACTUALIDAD	Está de acuerdo con los avances la teoría sobre característica y tratamiento con Imatinib.					X
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					X
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					X
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer tasas de frecuencia.					X
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					X
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					X

METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación observacional					x
-------------	---	--	--	--	--	---

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

El instrumento cumple con los objetivos del estudio, apto para aplicación.

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

100

Lugar y Fecha: Lima, 20 de Julio del 2022



Daniel J. Enriquez Vera

Oncólogo Clínico

GMP-62458 RNE-032274

Firma del Experto

D.N.I N° 45042385

Teléfono 997543515

INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

1.1. Apellidos y Nombres del Experto: Walter Florencio BRYSON MALCA

1.2. Cargo e institución donde labora: Universidad Privada San Juan Bautista

1.3. Tipo de Experto: metodólogo

1.4. Nombre del instrumento: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.5. Autor (a) del instrumento: DIAZ SOTO, MERY STEFANNY

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				X	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				X	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo con los avances la teoría sobre característica y tratamiento con Imatinib.				X	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				X	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				X	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer tasas de frecuencia.				X	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				X	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				X	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la				X	

	investigación observacional					
--	--------------------------------	--	--	--	--	--

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

APLICABLE

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80

Lugar y Fecha: Lima, 20 de Julio del 2022



Dr. Walter Bryson Malca
MEDICINA INTERNA
C.M.P.: 14859 R.N.E.: 7809

Firma del Experto
D.N.I. N° 08819198
Teléfono:999047101

INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

1.1. Apellidos y Nombres del Experto: ELSI BAZAN RODRIGUEZ

1.2. Cargo e institución donde labora: Universidad Privada San Juan Bautista

1.3. Tipo de Experto: estadista

1.4. Nombre del instrumento: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.5. Autor (a) del instrumento: DIAZ SOTO, MERY STEFANNY

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				X	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				X	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo con los avances la teoría sobre característica y tratamiento con Imatinib.				X	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				X	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				X	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer tasas de frecuencia.				X	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				X	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				X	

METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación observacional				X	
-------------	---	--	--	--	---	--

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

APLICABLE

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80

Lugar y Fecha: Lima, 20 de Julio del 2022



ELSIBAZAN RODRIGUEZ
 Firma del Experto
 D.N.I N° 19209983
 Teléfono 977414879

ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: ¿Cuáles son las características y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 – 2019?</p> <p>Específicos:</p> <p>PE 1: ¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y genéticas al diagnóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?</p> <p>PE 2: ¿Cuál es la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?</p> <p>PE 3: ¿Cuál es la tasa de pacientes con respuesta molecular a los 18 meses con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?</p>	<p>General: Identificar características y resultados del tratamiento de primera línea con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas 2013 – 2019</p> <p>Específicos:</p> <p>OE1: Describir las características demográficas, clínicas y genéticas al diagnóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.</p> <p>OE 2: Conocer la tasa de respuesta hematológica completa a los 3 meses en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.</p> <p>OE 3: Definir la tasa de pacientes con respuesta molecular a los 18 meses con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.</p>	<p>El presente estudio no tiene hipótesis dado que es de nivel descriptivo</p>	<p>Variable Cuantitativa: Edad Supervivencia libre de progresión: tiempo en años</p> <p>Variable Cualitativa: Genero Lugar de nacimiento</p> <p>Índice Sokal Indicadores: Riesgo bajo, riesgo intermedio, riesgo alto.</p> <p>Respuesta hematológica completa Indicadores: sin citopenias, signos y síntomas.</p> <p>Respuesta molecular mayor Indicadores: BCR-ABL <0.1% al mes 18 de tratamiento</p>

<p>PE 4: ¿Cuál es la tasa de falla al tratamiento, progresión a enfermedad avanzada y supervivencia libre de progresión en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea?</p>	<p>OE 4: Determinar la tasa de falla al tratamiento, progresión a enfermedad avanzada y supervivencia libre de progresión en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib como primera línea.</p>		<p>Falla al tratamiento Indicadores: Sin RHC Sin RC, metafases Ph+ > 95% Sin RCP, metafases Ph+ 36-65%</p> <p>Progresión a fases avanzadas Indicadores: Fase acelerada Crisis blástica</p>
DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	
<p>Estudio de tipo observacional, longitudinal y retrospectivo. Es de tipo descriptivo porque durante la ejecución del estudio se buscó medir distintas tasas de frecuencia de las variables investigadas; es longitudinal porque la medición de variables se realizó a través de un seguimiento de eventos a lo largo de un periodo concreto. Considerado retrospectivo porque el registro se basó en una población que ya fue diagnosticada.</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN La presente investigación se encuentra en el nivel de investigación descriptivo dado que tuvo la finalidad de establecer las tasas de frecuencia de las variables estudiadas.</p>	<p>POBLACIÓN: Conformada por 256 pacientes con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica atendidos en el servicio de Oncohematología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2013 – 2019.</p> <p>MUESTRA: Muestra no probabilística por conveniencia, ya que se seleccionó 188 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico patológico de LMC entre 2013 y 2019 que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticados en el INEN durante el periodo 2013 – 2019. 	<p>El presente estudio empleó la técnica documental haciendo la recolección de información de forma retrospectiva a partir de fuentes secundarias. El presente estudio se basó en los datos del sistema de información del Instituto Nacional de Enfermedades Nacionales, denominado SYS. Este sistema registra los datos de las historias clínicas, evaluaciones y los resultados de los exámenes de laboratorio e imágenes de los pacientes atendidos en el instituto. Además, este sistema es de uso regular por los médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para revisar los resultados de laboratorio, de imágenes y ver historias clínicas pasadas, entre otros datos,</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que tengan al menos un examen diagnóstico (Aspirado y biopsia de médula ósea, cariotipo, o detección de BCR-ABL). ● Pacientes con el diagnóstico de LMC que hayan recibido tratamiento con Imatinib. ● Pacientes que tengan al menos una prueba de PCR a los 12 meses. ● Pacientes que hayan continuado su tratamiento en el INEN. <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes que no fueron diagnosticados en INEN 2013 – 2019. ● Pacientes que no cuenten con al menos un examen diagnóstico (Aspirado y biopsia de médula ósea, cariotipo, o detección de BCR-ABL). ● Pacientes diagnosticados con fases avanzadas de LMC. ● Pacientes con LMC que hayan recibido tratamiento con otro TKI. ● Pacientes que no cuentan con prueba de PCR a los 12 meses como mínimo. ● Pacientes que hayan continuado su tratamiento en otro hospital o de forma privada. 	<p>desde diferentes momentos y servicios dentro del instituto.</p>
--	---	--

Daniel J. Enriquez Vera
Oncólogo Clínico
CMP 62458 RNE 032274