



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

SOBREVIDA GLOBAL Y FACTORES ASOCIADOS DE
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA, PERÚ EN EL
PERIODO 2014-2022

OVERALL SURVIVAL AND ASSOCIATED FACTORS IN
PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL IN LIMA, PERU DURING
THE PERIOD OF 2014-2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
HEMATOLOGÍA

AUTOR

LISBETH TERESA IDROGO ALIAGA

ASESORA

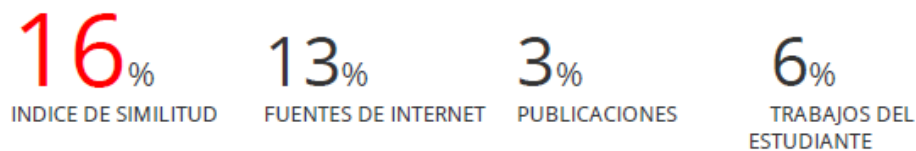
CARMEN CAROLINA TOKUMURA TOKUMURA

LIMA - PERÚ

2023

SOBREVIDA GLOBAL Y FACTORES ASOCIADOS DE PACIENTES
CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL HOSPITAL
CAYETANO HEREDIA DE LIMA, PERÚ EN EL PERIODO 2014-
2022

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Internacional SEK Trabajo del estudiante	3%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	1library.co Fuente de Internet	2%
5	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
7	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%

aprenderly.com

8	Fuente de Internet	1 %
9	Luz Marina Bautista Rodríguez, María Fernanda Arias Velandia, Zury Ornella Carreño Leiva. "Percepción de los familiares de pacientes críticos hospitalizados respecto a la comunicación y apoyo emocional", Revista CUIDARTE, 2016 Publicación	1 %
10	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	1 %
11	udmfycofradelicias.blogspot.com Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

1. RESUMEN

Una de las enfermedades hematológicas con mejor pronóstico a nivel nacional y mundial es la leucemia mieloide crónica o LMC, desde el empleo de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como medida terapéutica. Sin embargo, no existe información local actual. Por lo cual, este estudio plantea determinar la sobrevida global, así como, identificar las características demográficas y analizar la eficacia de los score EUTOS (European Treatment and Outcome Study) y ELTS (EUTOS Long-Term Survival).

Por ello, se plantea un estudio observacional, descriptivo, analítico y transversal, el cual se implementará en el Hospital Cayetano Heredia de Lima; por medio de una exhaustiva revisión de historias clínicas; que nos proporcionen mejores estrategias de manejo.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica, sobrevida global, EUTOS, ELTS

2. INTRODUCCIÓN

Una de las neoplasias mieloproliferativas que ocupa el tercer lugar, dentro de los cánceres hematológicos, en incidencia y el primero en sobrevida, es la LMC o leucemia mieloide crónica. Se estima que para el año 2023, a nivel mundial, habrá 8,930 casos nuevos por ambos sexos. De estos, 5,190 casos, pertenecen al sexo masculino. Con una mortalidad estimada de 1,310 casos. (1) Según el INEN para el año 2019 la LMC se situaba en el puesto 17 de casos nuevos de cáncer en el Perú. (2)

La supervivencia relativa a cinco años para LMC, varía según la edad, entre los adultos de 20 años o más, la tasa es del 70% (1)

La LMC se caracteriza por presentar una translocación genética equilibrada (9;22)(q34;q11.2), la cual implica la fusión del gen de la leucemia murina de Abelson (*ABL1*) del cromosoma 9q34 con el gen *BCR* conocido como la región de rotura de los conglomerados, en el cromosoma 22q11.2. Este reordenamiento se conoce con el nombre de cromosoma Filadelfia (Ph). Esta translocación, tiene como consecuencia molecular la formación de un oncogén de fusión el *BCR-ABL1*, que se convierte en una oncoproteína *BCR-ABL1* (3,4,5). Esta proteína quimérica con actividad tirosina quinasa, más intensa, mediante varias vías de señalización posteriores como RAS, RAF, JUN quinasa, MYC y STAT, promueve el crecimiento y la replicación. Las cuales influyen en la transformación leucémica, ya que debido a la retirada de citoquinas se envían señales apoptóticas aberrantes como creación de un ciclo celular independiente de citoquinas. (6,7)

Los TKI o inhibidores de la tirosina quinasa de primera generación a diferencia de los de la segunda generación presentan menores tasas de respuesta citogenética y molecular. (8)

Con la terapia de TKI y un control de la enfermedad minucioso, la incidencia de progresión a fase avanzada ha disminuido notablemente y la tasa de supervivencia general para la LMC es del 80% al 90% a 10 años. (9)

Se recomienda el uso del puntaje EUTOS (European Treatment and Outcome Study) porque predice la respuesta genética completa con más eficacia que el puntaje de Sokal y Hasford, post 18 meses de imatinib así como para medir la supervivencia a largo plazo el ELTS (EUTOS Long-Term Survival) especialmente en pacientes con edad avanzada, independientemente del TKI utilizado. (8,10)

A nivel nacional, querer obtener información local sobre leucemia mieloide crónica es limitada. Por lo tanto, es esencial identificar la mediana de supervivencia de los individuos diagnosticados con LMC en el Hospital Cayetano Heredia (HCH), en vista de que actualmente en nuestra institución no se cuenta con data epidemiológica sobre dicha enfermedad. Para así, poder brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar complicaciones, así mismo adquirir drogas de segunda generación para mejorar la supervivencia de nuestra población.

3. OBJETIVOS:

3.1. GENERAL:

- Determinar la sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide crónica en el hospital Cayetano Heredia de Lima desde el 2014 – 2022.

3.2. ESPECÍFICOS:

- Determinar las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de LMC atendidos en el HCH.
- Analizar respuesta a la enfermedad usando el puntaje EUTOS en los pacientes con LMC atendidos en el HCH.
- Analizar respuesta a la enfermedad usando el puntaje ELTS en los pacientes con LMC atendidos en el HCH.
- Identificar los posibles efectos adversos de los TKI, tanto de primera como de segunda generación.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico y de corte transversal.

4.2. Población:

Pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica que fueron atendidos por la especialidad de Hematología del HCH de Lima, entre los años 2014 – 2022, y que cumplieron con los siguientes parámetros.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de LMC [Leucocitosis, esplenomegalia, cromosoma Ph (+) o (-), BCR/ABL (+) o (-)]
- Pacientes mujeres y varones.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que hayan tomado TKI menos de 18 meses.
- Pacientes que vengán a control periódico mensual.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes perdidos de vista por más de 6 meses.
- Pacientes que no hayan tomado tratamiento diario, según indicaciones médicas.

4.3. Muestra:

No se tomará una muestra y se incluirá a todos los pacientes que constituyen la población a estudiar y que cumplen con criterios de inclusión y exclusión.

4.4. Definición operacional de las variables:

Anexo 1.

4.5. Procedimientos y técnicas:

La información será recabada a través de la inspección de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de LMC, registrados en la base de datos que maneja el servicio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia. Dichas historias se encuentran ubicadas en los archivos generales del HCH de Lima, con previa autorización de la oficina de investigación y docencia del hospital. La cual será adecuadamente registrada en el formato indicado en el ANEXO 01. Para luego, procesar los datos en una computadora con el paquete estadístico SPSS v29.

4.6. Aspectos éticos del estudio:

El estudio deberá ser revisado por el comité de ética, tanto de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), como del HCH.

Debido a que este estudio está basado en información obtenida de la historia clínica, no será necesaria la firma del consentimiento informado. Para garantizar la confidencialidad del paciente, se le consignará el mismo número de la historia clínica. La información generada será guardada en un formato de excel, y la investigadora será la única persona que pueda acceder a dicho registro.

4.7. Plan de análisis:

Estadística Descriptiva:

Las variables cuantitativas se usarán las medidas de tendencia central como: media y mediana. Para las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y frecuencias. Así mismo se emplearán medidas de dispersión como: coeficiente de variación, desviación estándar, intervalos de confianza al 95%, rango, cuartiles. El tiempo de sobrevida global: Kaplan-Meier (métodos no paramétricos)

Estadística Inferencial:

Para las variables cualitativas, se usará Chi-Cuadrado (X^2), para comparar dos medias con distribución normal, la T de student, con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$). Y un análisis bivariado para medir la sobrevida de grupos usando el Test Log-rank, de acuerdo con la naturaleza de las variables.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2019 (Ambos sexos)[revisado Marzo 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/08/Casos-nuevos-registrados-en-el-ENEN-2000-2019.pdf>
3. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et. al.: Translocation of c- *abl* oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature 1983; 306: pp. 277-280.
4. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Transcripción fusionada de los genes *abl* y *bcr* en la leucemia mielógena crónica. Naturaleza. 1985; 315 (6020):550–554
5. Rodríguez Myriam, Cardona Andrés Felipe, Grajales Marco Antonio, Enciso Leonardo, Ruiz Giovanni, Yepes Andrés et al . Leucemia mieloide crónica en crisis blástica bases moleculares y diagnóstico. Rev. venez. oncol. [Internet]. 2007 Dic [citado 2023 Mar 23] ; 19(4): 287-296. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822007000400003&lng=es
6. Jerald Radich. Leucemia mieloide crónica. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. España: Elsevier; 2021. Cap175, p 1226-1232.

7. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):691-709. doi: 10.1002/ajh.25792. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32239758.
8. Breccia M, Efficace F, Scalzulli E, Ciotti G, Maestrini G, Colafigli G, Martelli M. Measuring prognosis in chronic myeloid leukemia: what's new? *Expert Rev Hematol.* 2021 Jun;14(6):577-585. doi: 10.1080/17474086.2021.1938534. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34075852.
9. Khoury, JD, Solary, E., Abla, O. *et al.* La 5.^a edición de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores hematolinfoides: neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas. *Leucemia* 36, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
10. Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia.* 2022 Feb;36(2):482-491. doi: 10.1038/s41375-021-01387-y. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413457; PMCID: PMC8807391.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto: Autofinanciado

Recursos		Unidad	Cantidad	Costo (S/.)
Personal	Investigador	Horas	100	0.00
	Asesor	Horas	50	0.00
Insumos	Papel Bond A ₄	Millar	1 ½	35.00
	Lapiceros	Unidad	6	9.00
	USB	Unidad	1	30.00
Servicios	Asesoría estadística	Horas	7	1.400
	Transporte y viáticos	Día	50	300.00
	Internet	Horas	30	50.00
	Fotocopiado	Páginas	200	20.00
	Impresión	Páginas	200	100.00

Cronograma

N°	Actividades	Personas responsables	Meses del año 2023																			
			Julio				Agosto				Sept				Octubre				Noviem			
			1 s	2 s	3 s	4 s	1 s	2 s	3 s	4 s	1 s	2 s	3 s	4 s	1 s	2 s	3 s	4 s	1 s	2 s	3 s	4 s
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	X	X	X	X	X															
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador						X	X													
3	Recolección de Datos	Investigador Asesor Personal del archivo								X	X											
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico										X	X									
5	Elaboración del Informe Final	Investigador												X	X	X						
6	Sustentación del proyecto	Investigador														X	X					
7	Publicación del artículo	Investigador Asesor																X	X	X	X	
	DURACIÓN DEL PROYECTO		1 s	2 s	3 s	4 s	5 s	6 s	7 s	8 s	9 s	1 s	1 s	1 s	1 s	1 s	1 s	1 s	1 s	1 s	2 s	
	PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR SEMANA																					

7. ANEXOS

ANEXO 1: Variables operacionales

VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE REGISTRO
INDEPENDIENTE	Cuantitativa intervalo	Tiempo de sobrevida del paciente posterior al diagnóstico patológico	Ficha de recolección
Sobrevida global			
Edad	Cuantitativa razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación. Medido en años	Ficha de recolección
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Característica biológica que diferencia varones de mujeres	Ficha de recolección
Comorbilidades	Cualitativa nominal dicotómica	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Ficha de recolección
Tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de los síntomas.	Ficha de recolección
Puntaje EUTOS	Cualitativa ordinal	Escala basada en las características clínicas y biológicas en el momento del diagnóstico.	Ficha de recolección
Puntaje ELTS	Cualitativa ordinal	Puntuación de supervivencia a largo plazo.	Ficha de recolección
DEPENDIENTE	Categórica dicotómica	Enfermedad maligna caracterizada por una translocación genética	Panel molecular
Leucemia mieloide crónica			

ANEXO 2: Ficha de recolección de datos

SOBREVIDA GLOBAL Y FACTORES ASOCIADOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA, PERÚ EN EL PERIODO 2014-2022		
Nombre (iniciales):		N° Ficha:
Edad:	Sexo:	Fecha:
Ocupación:	Antecedentes:	
Año del Diagnóstico:		
1. Tratamiento:	1° línea	2° línea
_____	()	()
_____	()	()
2. Puntuaciones EUTOS:		
> 87 => alto riesgo	()	
≤ 87 => bajo riesgo	()	
2. Puntuaciones ELTS:		
≤ 1,5680 => bajo riesgo	()	
> 1,5680 pero ≤ 2,2185 => riesgo intermedio	()	
> 2,2185 => alto riesgo	()	

ANEXO 3: La puntuación EUTOS

Los predictores más fuertes para la remisión citogenética completa (CCgR) a los 18 meses son el tamaño del bazo y el porcentaje de basófilos. El tamaño del bazo se mide en cm bajo el margen costal, los basófilos como su porcentaje en sangre periférica. Ambos deben evaluarse al inicio del estudio.

$$7 * \text{basófilos} + 4 * \text{tamaño del bazo}$$

Si la suma es mayor a 87, el paciente tiene un riesgo alto de no lograr un CCgR a los 18 meses, mientras que una suma menor o igual a 87 indica un riesgo bajo.

Probabilidad de EUTOS: Probabilidad de que el paciente NO esté en CCgR después de 18 meses de terapia con Imatinib.

> 87 => alto riesgo

≤ 87 => bajo riesgo

Además se puede hacer uso de la calculadora virtual, disponible en:

https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/

ANEXO 4: La puntuación EUTOS de supervivencia a largo plazo (ELTS)

La puntuación de ELTS se calcula mediante la fórmula:

$$\begin{aligned} & \mathbf{0,0025 \times (\text{edad en años cumplidos}/10) \mathbf{3}} \\ & \mathbf{+ 0,0615 \times \text{tamaño del bazo por debajo del reborde costal}} \\ & \mathbf{+ 0,1052 \times \text{blastos en sangre periférica}} \\ & \mathbf{+ 0,4104 \times (\text{recuento de plaquetas}/1000) \mathbf{-0,5}} \end{aligned}$$

Al elegir sus valores para calcular la puntuación ELTS de su paciente, tenga en cuenta lo siguiente:

- Todas las variables deben evaluarse en el momento del diagnóstico del paciente.
- La edad debe darse en años completos. El puntaje fue validado para pacientes mayores de 18 años.
- El tamaño del bazo debe insertarse en cm por debajo del margen costal.
- El porcentaje de blastos en sangre periférica debe redondearse a un número entero, por ejemplo, 0, 2 o 7.
- El recuento de plaquetas debe darse en 10^9 /L.

Clasificación ELTS:

$$\begin{aligned} & \leq 1,5680 \Rightarrow \text{bajo riesgo} \\ & > 1,5680 \text{ pero } \leq 2,2185 \Rightarrow \text{riesgo intermedio} \\ & > 2,2185 \Rightarrow \text{alto riesgo} \end{aligned}$$

Además se puede hacer uso de la calculadora virtual, disponible en:

https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/