



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TÍTULO: "IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL EN
LA RESPUESTA CITOGÉNICA COMPLETA DE PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, AL AÑO DE
TRATAMIENTO CON IMATINIB"**

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMADO EN LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA

PRESENTA

DR. DANIEL RIVERA MÁRQUEZ

TUTOR DE TESIS
DRA. NANCY DELGADO LÓPEZ.
Médico especialista en Hematología.
UMAE Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.



Ciudad de México, Febrero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL EN LA
RESPUESTA CITOGÉNICA COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, AL AÑO DE TRATAMIENTO CON
IMATINIB”**

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

M. EN C. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y Sokal EN LA RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, AL AÑO DE TRATAMIENTO CON IMATINIB

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-125

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

Dra. Nancy Delgado López. Médico especialista en Hematología. Adscrito al servicio de hematología en la clínica de Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Linfoblástica Aguda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo Electrónico: deln8@hotmail.com

Teléfono: 55 54 12 67 18

Dr. Daniel Rivera Márquez. Médico residente del tercer año en la especialidad de Hematología. Adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades.

Correo electrónico: riveradany@hotmail.com.

Teléfono: 64 41 11 60 68

DATOS DE LA TESIS

TÍTULO: “IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL EN LA RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, AL AÑO DE TRATAMIENTO CON IMATINIB”.

SUBTÍTULO:

NÚMERO DE PÁGINAS: 49

AÑO: 2018

NÚMERO DE REGISTRO: R-2018-3601-125

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
GLOSARIO.....	8
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	12
ANTECEDENTES	13
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVOS.....	21
6.1. Objetivo general.....	21
6.2. Objetivos específicos.....	21
HIPÓTESIS.....	21
1.1. Hipótesis de trabajo.....	21
1.2. Hipótesis nula.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
8.1 Diseño y tipo de estudio.....	21
8.2 Universo de trabajo.....	25
8.3 Operacionalización y escala de medición de las variables.....	22
8.4 Criterios de selección.....	24
8.5 Tamaño de la muestra.....	25
8.6 Descripción general del estudio.....	25
8.7 Análisis estadístico.....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIÓN.....	39
REFERENCIAS.....	40
ANEXOS.....	45

ABREVIATURAS.

CB: Crisis Blástica. Progresión de la Leucemia Mieloide Crónica a Leucemia Aguda.

CrPh: Cromosoma Filadelfia. Translocación (9;22).

IS: Escala Internacional. Escala utilizada para la medición estandarizada de los transcritos BCR-ABL entre laboratorios de todas partes del mundo.

FA: Fase Acelerada. Fase que precede a la Crisis Blástica de la LMC.

IM: Imatinib. Inhibidor cinasa de tirosina empleado como primera línea de tratamiento en la LMC.

IRIS: International Randomized Study of Interferon and STI571. Principal estudio multicéntrico, aleatorizado, fase 3, que evaluó eficacia y seguridad del imatinib comparado con el que era el tratamiento estándar (interferón).

LMC: Leucemia Mieloide Crónica. Desorden mieloproliferativo crónico que se caracteriza por el CrPh.

RCC: Respuesta Citogenética Completa. 0% de CrPh en al menos 20 metafases en un estudio de cariotipo de médula ósea.

RCytP: Respuesta Citogenética Parcial. Persistencia de 1-35% de CrPh.

RCytM: Respuesta Citogenética Menor. Persistencia de 36-65% de CrPh.

RCytmin: Respuesta Citogenética Mínima. Persistencia de 66-95% de CrPh.

Respuesta Hematológica Completa: Normalización de la biometría hemática y desaparición de síntomas y signos clínicos.

RMM: Respuesta Molecular Mayor. Transcritos de BCR-ABL <0.1% en escala internacional (IS).

RQ-PCR: PCR cuantitativo en tiempo real: Estudio molecular utilizado para cuantificación de transcritos de BCR-ABL.

SG: Supervivencia Global: Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

SLE: Supervivencia Libre de Evento. Definida como la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes: pérdida de respuesta hematológica completa.

pérdida de respuesta citogenética parcial, pérdida de respuesta citogenética completa, muerte por cualquier causa durante el tratamiento, progresión a la fase acelerada o crisis blástica de la LMC.

SLP: Supervivencia Libre de Progresión. Definida como el tiempo desde la fecha del diagnóstico, a la fecha del evento definitorio de progresión más temprano (limitado a la transformación a Fase Acelerada, Crisis blástica o muerte por cualquier causa).

GLOSARIO

Crisis Blástica: CB

Cromosoma Filadelfia: CrPh

Escala Internacional: IS

Fase Acelerada: FA

Imatinib: IM

International Randomized Study of Interferon and STI571: IRIS

Leucemia Mieloide Crónica: LMC

Respuesta Citogenética Completa: RCC

Respuesta Citogenética Menor: RCytM

Respuesta Citogenética Mínima: RCytmin

Respuesta Citogenética Parcial: RCyt P

Respuesta Hematológica Completa: RHC

Respuesta Molecular Mayor: RMM

PCR cuantitativa en tiempo real: RQ-PCR

Supervivencia Global: SG

Supervivencia Libre de Evento: SLE

Supervivencia Libre de Progresión: SLP

I. RESUMEN

IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y SOKAL EN LA RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, AL AÑO DE TRATAMIENTO CON IMATINIB

Introducción. La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se clasifica dentro de los desórdenes mieloproliferativos crónicos, es producida por la formación del oncogén quimérico BCR-ABL y representa aproximadamente el 20% de todas las leucemias. Con la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) durante la última década el imatinib se ha vuelto el fármaco de elección como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC. Se ha evaluado factores pronósticos a través de escalas para identificar pacientes con riesgo de evolución favorable, la escala más utilizada es Sokal, sin embargo, se diseñó previo a la era de los ITK. El grupo Europeo de Leucemia propuso la escala EUTOS para evaluar pacientes en tratamiento con ITK con variables más sencillas.

Objetivo: Evaluar el desempeño de las escalas EUTOS y Sokal, para predecir una Respuesta Citogenética Completa (RCC) a los 12 meses de tratamiento con Imatinib, en pacientes que no participan en un estudio clínico controlado.

Material y métodos: Es un estudio de cohorte, retrospectivo y analítico. En pacientes mayores de 18 años con LMC en fase Crónica, confirmada por cromosoma Filadelfia, en tratamiento con Imatinib, que sean vistos en la clínica de Leucemia Mieloide Crónica, del servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades de CMN SXX. Se excluyen pacientes con Fase acelerada o blástica. No contar con citogenética y que presenten otra neoplasia significativa o que requiera intervención activa.

Resultados: El porcentaje de pacientes de riesgo alto es muy superior (Sokal 26% y EUTOS 33%) a lo reportado en la literatura (7% y 8% respectivamente). Así mismo, no se demostró superioridad de la escala EUTOS, ya que en los grupos de riesgo alto no lograron RCC a los 12 meses 62% vs 42% (escala Sokal y EUTOS respectivamente).

Discusión y conclusiones: Ambas escalas predicen RCC en forma significativa y aunque es superior Sokal, la diferencia entre las escalas no fue significativa, por lo tanto, en nuestros días la escala de Sokal continúa siendo útil, ya que identifica a mayor número de pacientes que no obtendrán una respuesta óptima.

II. INTRODUCCIÓN

El presente estudio es una Cohorte, cuyo objetivo principal fue evaluar el desempeño de las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir falla en obtener Respuesta Citogenética Completa (RCC) a los 12 meses de tratamiento con Imatinib en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS.

Se incluyeron 62 pacientes en el período comprendido de enero 2006 A JULIO 2017. El trabajo fue sometido a evaluación y autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

Para cumplir nuestro propósito se solicitaron y revisaron los expedientes y se llenó una hoja de recolección de datos para posteriormente crear una base de datos en el programa Excel.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Versión 19. En el análisis descriptivo observamos que con la escala de Sokal 26% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo alto y con la escala EUTOS este fue del 33%, lo cual es superior a lo reportado en la literatura (Sokal 7%, EUTOS 8%).

Al evaluar la RCC a los 12 meses el 63% de los pacientes con riesgo alto de Sokal no logró RCC y esto mismo ocurrió con 43% de los pacientes con riesgo alto de EUTOS

La prueba de McNemar no demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambas escalas para detectar pacientes de alto riesgo que no lograrán RCC a los 12 meses.

La Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Libre de Evento calculada a los 5 años fue de 98%, 94% y 80% respectivamente.

Por lo anterior se concluyó que ambas escalas (EUTOS y Sokal) son útiles para identificar pacientes de riesgo alto al diagnóstico y que no lograrán RCC a los

12 meses de tratamiento con imatinib, lo cual impacta en la Supervivencia Libre de Evento.

III. ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno de las células madre, caracterizado por la translocación del cromosoma 9, gen de Abelson (ABL), y el cromosoma 22, gen región clúster de fractura o punto de quiebre (BCR).¹

Se define también como una neoplasia mieloproliferativa, con una incidencia de 1-1.3 casos por 100,000 adultos. Representa aproximadamente 15% de los casos de leucemia recientemente diagnosticados en adultos.^{2, 3} En 2017, se estima que se diagnosticaron alrededor de 9000 nuevos casos de LMC en los Estados Unidos, y alrededor de 1000 pacientes morirán de LMC. Desde la introducción de imatinib en 2000, la mortalidad anual en LMC ha disminuido de 10-20% a 1 -2%.³

En consecuencia, la prevalencia de CML en los Estados Unidos, se estima en alrededor de 25,000 a 30,000 en el año 2000, ha aumentado a un estimado de 80-100,000 en 2017, y se estima que alcanzará alrededor de 181,000 casos para 2050.^{2, 3} En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con mortalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a cinco años de 1.7% (6,100) o 7.3 por 100,000 habitantes.⁴

Como antecedentes en 1960 las técnicas recién desarrolladas para el estudio de las células humanas en la mitosis permitieron a Nowell y Hungerford detectar una anomalía cromosómica, más tarde denominado Filadelfia (Ph) cromosoma identificado como 22q- en personas con esta enfermedad. En 1973, Rowley observó que el cromosoma Ph resultó de una translocación recíproca que también involucraba al cromosoma 9; la anomalía ahora se designa t(9; 22) (q34; q11).⁵ Fue entonces que en 1980, se demostró que el cromosoma Ph portaba un gen de fusión único, denominado BCR-ABL (Breakpoint cluster región - Abelson murine leukemia) por sus siglas en inglés (Figura 1).^{2, 5-8}

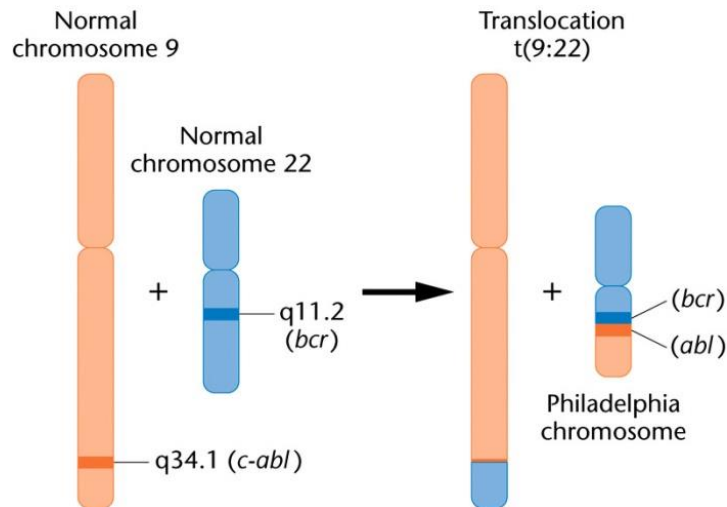


Figura 1. Cromosoma Filadelfia y rearrreglo molecular BCR-ABL

La LMC fue la primera enfermedad humana en la cual una alteración citogenética pudo relacionarse con los eventos patogénicos de la leucemogénesis.⁶

La historia natural de la LMC está caracterizada por un curso bifásico ó trifásico (Fase crónica, fase acelerada y fase blástica). La enfermedad es diagnosticada en fase crónica en más del 80% de los pacientes. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes evolucionan a fase blástica si la enfermedad no es tratada. La mediana de supervivencia de los pacientes en fase blástica es de 3 a 12 meses. Aproximadamente dos tercios de los pacientes atravesaran por una fase intermedia conocida como fase acelerada. La mediana de supervivencia para la fase acelerada es de uno a dos años.^{6, 9, 10}

Las características clínicas de la fase crónica son variables. Más del 40% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico y por lo tanto la enfermedad es descubierta durante exámenes de rutina. Cuando hay síntomas estos incluyen fatiga, diaforesis nocturna, pérdida de peso, manifestaciones de esplenomegalia, como malestar en cuadrante superior izquierdo, saciedad temprana o anorexia.¹⁰

En la Biometría Hemática y en el Frotis de Sangre Periférica se encuentra leucocitosis, eosinofilia, basofilia, presencia de formas jóvenes de la serie mieloide (bandas, metamielocitos, mielocitos y promielocitos) y blastos en un porcentaje que habitualmente no excede el 10%. La cuenta de leucocitos inicial sobrepasa

generalmente los $100 \times 10^9/L$. Puede haber trombocitosis en 30 a 50% de los casos al diagnóstico. Algunos pacientes presentan anemia por supresión de la eritropoyesis y esta suele ser proporcional a la leucocitosis. En esta etapa temprana de la enfermedad es crucial intentar modificar su curso, por ser más sensible al tratamiento en comparación con fases avanzadas.¹¹

La fase final de la LMC (fase blástica), está caracterizada por la presencia de $\geq 30\%$ de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea o por la presencia de infiltración blástica extramedular. De acuerdo a la OMS el criterio es $>20\%$ de blastos en sangre periférica o médula ósea. La transformación blástica es de linaje mielóide en aproximadamente 50% de los pacientes, linfóide en 25% y no diferenciada en 25%.¹²

La fase acelerada (intermedia) de la enfermedad se define por la presencia de más de 15% de blastos en sangre periférica, o $\geq 30\%$ de promielocitos más blastos o \geq de 20% de basófilos en la biometría hemática o una cuenta de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$ (no relacionada al tratamiento), o una anemia o esplenomegalia que no responden a tratamiento o la evolución clonal citogenética o anormalidades cromosómicas adicionales al CrPh (ej. adquisición de un segundo cromosoma Filadelfia, trisomía 8, isocromosoma 17, y trisomía 19) se considera también como un criterio para definir la fase acelerada.¹³

Después de las descripciones iniciales de la LMC, las cuales tienen más de 150 años, hubo mínimo progreso significativo en su tratamiento por más de un siglo. El tratamiento basado en radioterapia y busulfán, contribuyó más a mejorar la calidad de vida, que ha prolongar la supervivencia. La mejoría en supervivencia se obtuvo con hidroxiurea, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y posteriormente en una minoría de pacientes con Interferón alfa.^{13, 14} Sin embargo el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, llevó al descubrimiento de compuestos dirigidos contra las proteínas codificadas por el BCR-ABL, las cuales inhiben la actividad cinasa de tirosina y por lo tanto anulan las señales que controlan el fenotipo leucémico.^{15, 17}

Uno de los inhibidores cinasa de tirosina, mesilato de imatinib (IM), se encontró que tenía una actividad bioquímica importante y específica, así como una

farmacocinética y perfil de toxicidad aceptables, por lo que fue rápidamente utilizado en la práctica clínica y esto dio como resultado que en la última década se modificara drásticamente el tratamiento de la LMC.¹⁸⁻²⁰

Durante la última década el imatinib ha sido el tratamiento de referencia para pacientes con LMC Ph+, ya que los estudios fase I y II establecieron la seguridad y demostraron su capacidad para inducir tasas altas de respuestas hematológicas y citogenéticas.²¹

La superioridad de Imatinib a dosis de 400mg al día sobre el tratamiento estándar previo (interferón alfa + dosis bajas de citarabina), fue establecida en un estudio internacional, aleatorizado y prospectivo (International Randomized Study of Interferon and STI571 [IRIS]) de 1106 pacientes en fase crónica.²² En este estudio Imatinib demostró tasas elevadas de Respuesta Citogenética Completa (RCC), Respuesta Molecular Mayor (RMM), Supervivencia Libre de Evento (SLE) y Supervivencia Libre de Transformación (SLT). La Supervivencia Global (SG) estimada a 8 años se incrementó de 6% antes de 1975 a más de 87% desde el año 2001.¹

En el seguimiento a 6 años del estudio IRIS se demostró que 97% de los pacientes obtuvieron Respuesta Hematológica Completa (RHC) y 82% de los pacientes lograron RCC. La tasa estimada de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 6 años fue de 93% y la Supervivencia Libre de Evento de 83%. Entre los pacientes que obtuvieron RCC, la tasa anual estimada de presentar un evento fue de 5.4% en el primer año, 2.3% en el segundo año, 1.1% en el tercer año y 0.3% en el cuarto año.²³

Tomando en cuenta la escala de Sokal, la SLE a los 6 años fue de 67.3% para pacientes con riesgo alto, 81.3% para riesgo intermedio y 90.8% para riesgo bajo; así mismo la Supervivencia Global (SG) estimada fue de 76.3%, 86.9% y 93.9% a los 6 años, respectivamente. La tasa de SG estimada a los 6 años con Imatinib fue de 88% y al tomar en cuenta solo las muertes relacionadas a LMC, la SG se incrementó a 95%. El análisis por intención a tratar de este estudio sugiere que Imatinib primera línea es superior a Imatinib segunda línea y por tanto los

pacientes deben iniciar el tratamiento con Imatinib tan pronto como sea posible una vez realizado el diagnóstico.²³

Entre los pacientes que obtuvieron RCC con Imatinib, la mayoría de los eventos fueron observados en el primer año después de obtener la respuesta, mientras no hubo ninguna progresión a Fase Acelerada (FA) o Crisis Blástica (CB) posterior al tercer año de lograr RCC. Estos hallazgos sugieren que una vez que un paciente obtiene RCC la probabilidad de progresión disminuye a través del tiempo al continuar recibiendo Imatinib. El seguimiento del estudio IRIS a 8 años demostró que la respuesta al imatinib ha sido duradera y el tratamiento es bien tolerado a lo largo del tiempo. La tasa de supervivencia global a 8 años para pacientes manejados con imatinib fue del 85%.²³

A pesar del efecto positivo de Imatinib, cerca del 20% de los pacientes bajo este tratamiento no logran una RCC y otros pueden presentar intolerancia a eventos adversos o falla a este medicamento. La pérdida de la respuesta y transformación a fases avanzadas de la enfermedad ocurren principalmente en los 3 primeros años de tratamiento con imatinib y las tasas de SG en estos pacientes son deficientes.²⁴

La Respuesta Hematológica Completa (RHC) se define por una cuenta de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$, basófilos $< 5\%$, ausencia de promielocitos, mielocitos y blastos en sangre periférica, plaquetas $< 450 \times 10^9/L$ y bazo no palpable. Este retorno a parámetros hematológicos normales, sin algún grado de remisión citogenética, no produce una ventaja sustancial en términos de pronóstico, porque no previene la progresión de la enfermedad.²⁵

El grado de Respuesta Citogenética es establecida de acuerdo al porcentaje de metafases Filadelfia-positivas, de un mínimo de 20 metafases analizadas. La muestra se obtiene por medio de un aspirado de médula ósea. Se divide en respuesta RCC cuando hay 0% de Cromosoma Filadelfia (CrPh), respuesta citogenética parcial (RCytP) de 1%-35% de CrPh, respuesta citogenética menor (RCytM) de 36%-65% de CrPh, respuesta citogenética mínima (RCytmin) de 66%-95% de CrPh y sin respuesta citogenética con $>95\%$ de CrPh. En la era del Interferon la respuesta citogenética fue establecida como el parámetro pronóstico más importante en pacientes con LMC y este concepto permaneció después del

imatinib y hasta la fecha. La obtención de RCC corresponde fuertemente a una reducción de 2 log en la cuenta total de la clona leucémica.²⁵

Posterior a una RCC la persistencia de enfermedad puede estimarse por el nivel de transcritos de BCR-ABL, por medio de RQ-PCR (PCR cuantitativo en tiempo real).²⁵

El concepto de Respuesta Molecular Mayor (RMM) fue introducido por los investigadores del estudio IRIS como un nivel de BCR-ABL igual o mayor a 3 log de reducción, desde una mediana basal de BCR-ABL presente al diagnóstico. Posteriormente en la Escala Internacional (IS), el basal estandarizado se tomó para representar el 100% de BCR-ABL, la RMM corresponde a 0.1% (IS) y la RCC correlaciona fuertemente a 1% de BCR-ABL. Así mismo se habla de Respuesta Molecular Completa Cuando los transcritos de BCR-ABL se reportan indetectables.²⁵

La respuesta a los inhibidores cinasa de tirosina es el factor pronóstico más importante. Las respuestas son definidas como “óptima” o “falla”. Entre óptima y falla hay una zona intermedia la cual antes se nombraba como subóptima y ahora se designa como “advertencia”, que implica que la enfermedad y la respuesta al tratamiento requiere monitoreo más frecuente, lo cual permite cambios tempranos en el tratamiento.¹⁸

Desafortunadamente, hasta ahora, no hay ningún marcador que pueda predecir de forma confiable la respuesta al imatinib.²⁵

Existen dos grupos principales de factores pronósticos, aquellos que se identifican antes del tratamiento (factores basales) y los que se identifican durante el tratamiento (factores relacionados a la respuesta). Los principales factores pronósticos basales son la fase de la enfermedad, ya que estos tienen gran impacto en la respuesta, duración de la respuesta y SG, con mejores resultados en fase crónica, que en la fase acelerada y fase blástica.²⁶

La evaluación de factores de riesgo para identificar aquellos pacientes que al diagnóstico pueden tener un riesgo favorable o desfavorable se ha intentado medir por análisis de múltiples variables a la presentación inicial. La escala más ampliamente utilizada es la de Sokal, la cual toma en cuenta 4 variables clínicas:

edad, tamaño del bazo, porcentaje de blastos y cifra de plaquetas y de acuerdo a ello divide a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto.²⁷

Sin embargo, esta escala fue diseñada para dividir a los pacientes en subgrupos con patrones significativamente diferentes de supervivencia, ya que identifica un grupo de riesgo bajo (32% de los pacientes), con una mediana de supervivencia de 60 meses y otro grupo de riesgo alto (28% de los pacientes) con mediana de supervivencia de 32 meses. Es decir, la supervivencia del grupo de riesgo bajo es casi del doble.²⁷

La escala de Sokal fue diseñada en décadas previas cuando los pacientes recibían quimioterapia convencional o interferón alfa, es decir previo al manejo con inhibidores cinasa de tirosina.²⁷

En particular la respuesta citogenética ha sido reportada como el mayor predictor de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Si comparamos los pacientes que obtienen RCytC al año contra los que no logran esta respuesta, se observa que la SG es de 98% vs 74.1% y la SLP de 96% vs 74%, respectivamente.²⁸

Así mismo el estudio IRIS demostró que la tasa de Respuesta Molecular Mayor entre los pacientes que obtiene RCC es de 66%, 45% y 38% en pacientes en los estratos Sokal de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.¹⁸

Por lo tanto, debido a que la obtención de RCC está asociada con un pronóstico favorable, la identificación temprana durante el tratamiento, de aquellos pacientes con riesgo alto que no logran RCC es crucial.²⁹

Debido a que un método sistemático para evaluar el pronóstico de los pacientes tratados con inhibidores cinasa de tirosina no ha sido desarrollado, el grupo Europeo de Leucemia propuso una nueva escala pronóstica basal (EUTOS), específicamente para evaluar pacientes en tratamiento con inhibidores cinasa de tirosina. Esta escala predice la probabilidad de obtener respuesta citogenética completa a los 18 meses, ya que este dato es el marcador más sólido de supervivencia.³⁰

Esta escala, toma en cuenta solo dos variables al diagnóstico y su cálculo es mucho más sencillo que el de la escala Sokal. Escala EUTOS= (7Xbasófilos) + (4X

tamaño del bazo), en donde el bazo es medido en centímetros por debajo del borde costal y los basófilos en porcentaje. Un EUTOS >87 indica riesgo alto y ≤ 87 riesgo bajo. El grupo europeo reportó que la escala EUTOS estima que el 34% de los pacientes de riesgo alto no alcanza respuesta citogenética completa a los 18 meses.²⁷

La escala más ampliamente utilizada es la de Sokal, la cual toma en cuenta 4 variables clínicas: edad, tamaño del bazo, porcentaje de blastos y cifra de plaquetas y de acuerdo a ello divide a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto.³¹

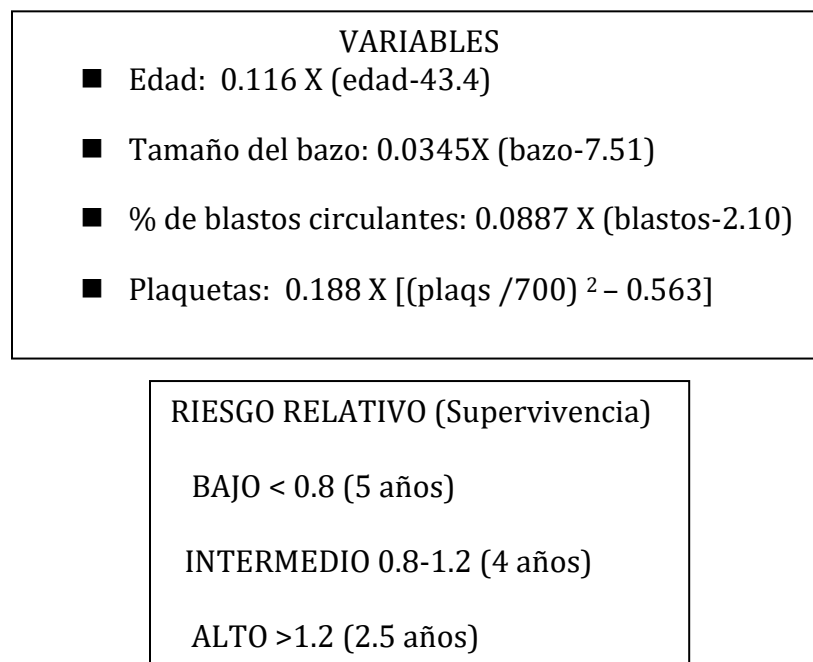


Figura 2. Escala de Sokal

Sin embargo, esta escala fue diseñada para dividir a los pacientes en subgrupos con patrones significativamente diferentes de supervivencia, ya que identifica un grupo de riesgo bajo (32% de los pacientes), con una mediana de supervivencia de 60 meses y otro grupo de riesgo alto (28% de los pacientes) con mediana de supervivencia de 32 meses. Es decir, la supervivencia del grupo de riesgo bajo es casi del doble.³¹

IV. JUSTIFICACIÓN

La nueva escala EUTOS, no ha sido evaluada en pacientes fuera de estudios clínicos y a la fecha se desconoce si alguna de las escalas muestra superioridad.

Esto tiene relevancia porque si bien en casi todo el mundo imatinib continúa siendo la primera línea de tratamiento, actualmente contamos con dos inhibidores de segunda generación (nilotinib y dasatinib) que ya han sido aprobados por la FDA para tratamiento de primera línea en pacientes con LMC en fase Crónica. Sin embargo grupos de expertos coinciden en que el papel de estos segundos inhibidores es para el cambio temprano en aquellos pacientes que no tienen respuesta óptima; por lo tanto si una escala clínica diseñada específicamente para inhibidores de cinasa de tirosina, logra identificar pacientes de riesgo alto que fallaran para obtener respuesta óptima, tomando en cuenta el factor pronóstico de mayor peso identificado actualmente que es la RcytC a los 12 meses, esto nos permitiría desde el diagnóstico identificar a un grupo de pacientes que pudieran obtener mayor beneficio de iniciar su tratamiento con un inhibidor de segunda generación.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia anual de la Leucemia Mieloide Crónica es de aproximadamente 1-1.3/100,000 personas/año y representa aproximadamente el 20% del total de las leucemias en el mundo occidental, tiene una mediana de edad a la presentación de 50 años y menos del 10% de los casos ocurren en menores de 20 años. En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con mortalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a cinco años de 1.7% (6,100) o 7.3 por 100,000 habitantes.⁴

Por su epidemiología nos podemos dar cuenta que involucra a un grupo poblacional muy importante: personas económicamente activas.

Actualmente existen tratamientos muy efectivos para el tratamiento de la LMC en fase crónica de reciente diagnóstico, como son los inhibidores de cinasas de tirosina y el fármaco con la mayor experiencia en este grupo es el imatinib. Gracias a estos medicamentos el pronóstico de esta enfermedad ha cambiado radicalmente en las últimas décadas.

Un factor pronóstico es una variable que ayuda a predecir un desenlace en un padecimiento determinado. Considerando los factores pronósticos en LMC, es posible reducir su influencia conforme empleamos una intervención terapéutica más eficaz. Esto ha ocurrido en pacientes con LMC, pues algunas características al diagnóstico que influían de manera negativa en el desenlace cuando se usaba quimioterapia oral con busulfán o Hidroxiurea, se modificaron al emplear Interferón- α . Recientemente estas han cambiado con el uso de los inhibidores de cinasas de tirosina. Como se ha mencionado la escala Sokal fue diseñada para evaluar supervivencia, ya que la mortalidad era elevada a pesar de tratamiento.

El tratamiento con imatinib consigue tasas de supervivencia elevadas, por lo que actualmente toma importancia detectar de manera temprana pacientes que no logran respuestas óptimas a tratamiento, lo cual se traduce en tasas más bajas de supervivencia libre de progresión, y supervivencia libre de evento.

La reciente escala EUTOS, está basada específicamente en pacientes tratados con imatinib e identifica pacientes de alto riesgo que presentarán falla a tratamiento (pacientes sin RCytC a los 18 meses).

Sin embargo, tomando en cuenta que un factor pronóstico favorable es la obtención de RCytC a los 12 meses, consideramos interesante evaluar el desempeño de la escala EUTOS para predecir que pacientes no lograrán respuesta citogenética óptima a los 12 meses, los cuales tienen riesgo significativamente alto de progresión.

Pueden asociarse varios factores pronósticos para predecir de una forma más precisa el desenlace mediante escalas o modelos pronósticos que generalmente asignan puntos a cada variable pronostica para clasificar a los pacientes en “grupos de riesgo”. Sería ideal que los médicos pudiéramos predecir con precisión razonable cuál va a ser la respuesta a un determinado tratamiento.

La tendencia actual de la terapéutica en medicina, y particularmente en la oncología, es individualizar el tratamiento para lograr el máximo beneficio con el menor riesgo y, además, con el menor costo y con la mejor calidad de vida. Esto puede lograrse cuando se establece un pronóstico de desenlace para una enfermedad determinada y para una intervención terapéutica específica.

VI. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

- Evaluar y comparar las escalas pronósticas EUTOS y Sokal, para predecir falla en obtener respuesta citogenética completa a los 12 meses de tratamiento con imatinib, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica, del Servicio de Hematología de Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS.

6.2. Objetivos específicos

- Analizar la supervivencia libre de progresión tomando en cuenta los diferentes grupos de riesgo.
- Analizar la supervivencia libre de evento tomando en cuenta los diferentes grupos de riesgo.

VII. HIPÓTESIS

7.1. Hipótesis de trabajo.

“La escala pronóstica EUTOS es superior a la escala Sokal para identificar pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (Fase Crónica) que no lograran respuesta óptima citogenética a imatinib”.

7.2. Hipótesis nula.

“No existe diferencia en la aplicación de la escala pronóstica EUTOS a la escala Sokal para identificar pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (Fase Crónica) que no lograran respuesta óptima citogenética a imatinib”.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Diseño y tipo de estudio:

Observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo y longitudinal.

8.2. Universo de trabajo.

Pacientes mayores de 18 años, con leucemia mieloide crónica en fase crónica, en tratamiento con imatinib, que fueron en la clínica de Leucemia Mieloide Crónica,

del servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades de CMN SXXI y que hayan sido diagnosticados en el período de enero-2006 a septiembre-2018.

8.3. Operacionalización y escala de medición de las variables:

Tabla 1. Variables Dependientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDADES	TIPO
Respuesta citogenética completa	0% de CrPh en al menos 20 metafases en un estudio de cariotipo tomado de médula ósea.	Se definirá como RCC cuando se reporte 0% de CrPh en médula ósea. Y sin RCC cuando se reporte de 1-100% de CrPh	0= No respuesta citogenética completa 1= Respuesta citogenética completa	Cualitativa Nominal
Supervivencia libre de progresión	Tiempo desde la fecha del diagnóstico, a la fecha del evento de progresión (limitado a la transformación a Fase Acelerada o Crisis blástica	Tiempo en meses desde el diagnóstico al tiempo de transformación.	Meses	Cuantitativa Discreta
Supervivencia libre de evento	Primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes	Tiempo en meses desde el diagnóstico al momento de	Meses	Cuantitativa Discreta

	eventos: pérdida de respuesta hematológica completa, pérdida de respuesta citogenética completa, muerte por cualquier causa durante el tratamiento, progresión a la fase acelerada o crisis blástica de la LMC.	aparición de un evento.		
--	---	-------------------------	--	--

Tabla 2. Variables Independientes

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDADES	TIPO
Género	Expresión gramatical que define a la especie como femenino o masculino	Se clasificará como femenino o masculino	1=Femenino 2=Masculino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo al	Años	Cuantitativa Discreta

		momento del diagnóstico.		
Escala de Sokal	Escala pronostica creada para predecir supervivencia en pacientes con LMC en fase crónica.	Se clasificará como: Riesgo bajo: <0.8 Riesgo intermedio: 0.8-1.2 Riesgo alto: >1.2	1=bajo. 2= int, 3=alto 1= bajo + int 2=alto	Cualitativa Ordinal
Escala de EUTOS	Escala pronostica creada para predecir falta de respuesta citogenética, en la era de inhibidores de cinasa de tirosina.	Se clasificará como: Riesgo bajo: <87 Riesgo alto: >87	1= bajo 2= alto	Cualitativa Ordinal

8.4. Criterios de selección:

8.4.1. Criterios de inclusión.

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica (CML-FC) con confirmación citogenética por la presencia del cromosoma Filadelfia (translocación 9;22).
- Pacientes diagnosticados y que hayan iniciado tratamiento con imatinib en el período de enero 2006 a julio 2017.

8.4.2. Criterios de exclusión.

- Leucemia Mieloide Crónica en fase acelerada o blástica al diagnóstico.
- Pacientes sin monitoreo citogenético.

8.4.3. Criterios de eliminación.

- Pacientes con LMC con otra neoplasia maligna que actualmente sea clínicamente significativa o requiera intervención activa.

8.5. Tamaño de la muestra:

Se estima que a un año, en los pacientes que resultan de riesgo alto con la escala de Sokal, 38% alcanzan respuesta citogenética completa; mientras que entre los que alcanzan la categoría de riesgo alto con la escala de Eutos esta proporción sería 66%. En consecuencia, se estimó el tamaño de la muestra para una diferencia de proporciones de 38% a 66% (28% de diferencia) con 80% de poder estadístico ($1-\beta$) y 95% de confianza ($1-\alpha$). Este cálculo se hizo para una diferencia de proporciones para estudios de cohorte con el programa Epi-info 2000 (CDC, Atlanta Ga. <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>).

Con EUTOS de riesgo alto el 34% de los pacientes no obtendrán RCytC a los 18 meses y con SOKAL de riesgo alto 27% no obtendrán RCyt C.

Se requieren 52 pacientes en total; pues ambas escalas se aplicarán en cada paciente.

8.6. Descripción general del estudio

8.6.1. Evaluación de candidato:

Se cuenta con una lista de los pacientes que reciben tratamiento con Imatinib, de la cual se obtuvo el nombre completo y número de afiliación, se llevó a cabo la búsqueda de expedientes. Estos expedientes fueron solicitados al archivo. Se revisó cada expediente, para corroborar que tenga los datos necesarios para este estudio, como son los datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico; así como estudio citogenético al año de tratamiento.

8.6.2. Reclutamiento de sujetos de investigación:

Se llenó una hoja de recolección de datos, los que después fueron vaciados en una hoja de Excel.

8.6.3. Seguimiento:

El Servicio de Hematología, cuenta con una Clínica de Leucemia Mieloide Crónica, la cual tiene asignados los días martes para consulta. Por lo tanto, se aprovechó este día para seguimiento de los pacientes, incluso se elaboró un documento para la autorización de revisión de expediente mediante archivo clínico. Esto se llevó a cabo en los consultorios de Consulta Externa de Hematología, en el cuarto piso de Hospital de Especialidades y en las oficinas de Archivo.

Por otro lado, se solicita cariotipo de control de rutina a los 12 meses de tratamiento. Este estudio se toma los días martes o jueves y se realiza en un área asignada para procedimientos en la Consulta Externa. La muestra fue tomada por un médico residente o un médico adscrito que en ese momento estaba asignado a la consulta.

8.7. Análisis de estadístico:

Se hizo un análisis exploratorio para identificar la naturaleza y distribución de todas las variables. Las variables cuantitativas se sometieron a una prueba de Kolmogorov-Smirnov y si la distribución fue significativamente diferente de la Gaussiana, estas se describieron por medio de mediana y límites. En caso contrario se describieron con promedios y desviaciones estándar. Las proporciones se describieron con sus correspondientes intervalos de confianza 95%.

Se compararon las proporciones de respuesta citogenética con la prueba de Chi cuadrada de Pearson y como se midieron las 2 escalas en cada paciente, se compararon las proporciones de respuesta citogenética con la prueba de McNemar y se estimaron razones de momios con sus correspondientes intervalos de confianza 95%. Para el caso de la escala de Sokal, se condensaron las categorías de riesgo bajo e intermedio, pues se ha visto que predicen un riesgo muy similar.

Se construyeron Tablas y curvas ROC, para indagar si había un mejor punto de corte que el propuesto internacionalmente y se compararon las áreas bajo la curva ROC.

Para las variables secundarias: supervivencia libre de eventos y supervivencia libre de progresión, se construyeron curvas de sobrevida producto-límite de Kaplan

y Meier y se comparó por medio de un análisis de regresión de riesgos proporcionales o de Cox.

Los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS 19 (SPSS, Inc. Chicago Ill) y se consideraron todos los valores de $p < 0.05$ como significativos.

VIII. ASPECTO ÉTICOS.

- El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es SIN RIESGO.^[1]_[2]
- Se cumplirán las pautas establecidas en los códigos de ética establecidos en la declaración de Helsinki de la sociedad médica mundial de 1964, versión enmendada de 2008. Las pautas establecidas en el Código de Núremberg de 1946, versión actualizada de 2007.
- Se incluye carta de consentimiento informado. La carta de consentimiento no la solicitará el médico tratante, será solicitada por los investigadores.
- No se incluyen menores de edad.
- El beneficio de obtener esta información puede traducirse en mejorar la atención de los pacientes con Leucemia Mieloide Cónica en un futuro, así como predecir falla al tratamiento de primera línea.
- Los datos personales que se obtengan del expediente clínico se mantendrán en confidencialidad, únicamente se utilizaran con fines científicos. No se incluye el nombre de los participantes.
- Los pacientes serán seleccionados de la Clínica de Leucemia Mieloide Crónica en el HE CMN SXXI, los que cumplan 1 año de tratamiento con imatinib.

IX. RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

9.1. RECURSOS HUMANOS:

Dra. Nancy Delgado López. Investigador Responsable, quien se encargará de asesorar y vigilar la elaboración del protocolo, la recolección, análisis e interpretación de los datos, así como la redacción del escrito final.

Dr. Daniel Rivera Márquez. Investigador Colaborador, quien se encargará de realizar el protocolo, la recolección de los datos, su análisis e interpretación, así como la redacción del escrito final.

9.2. RECURSOS FISICOS Y FINANCIEROS:

Dentro de los recursos físicos se cuenta con un área disponible para la realización del estudio, así como la disposición y apoyo del director del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. El proyecto será financiado con los recursos propios de los investigadores.

9.3. FACTIBILIDAD

Fue posible realizar el estudio, ya que se cuenta con los recursos humanos, físicos y materiales; necesarios para ello, así como los investigadores dispuestos a realizar el proyecto, corrió el financiamiento a cargo de los mismos.

X. RESULTADOS

Se revisaron un total de 77 expedientes de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, que fueron diagnosticados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI en el período de enero-2006 a septiembre-2012 y que recibieron tratamiento con Imatinib. De estos pacientes se incluyeron solo 62, los cuales tenían su expediente con los datos necesarios. En el caso de los pacientes excluidos, 10 de ellos fue por no haber recibido imatinib como primera línea de tratamiento y 7 pacientes por no tener cariotipo de control a los 12 meses de tratamiento.

De estos pacientes la mediana de edad fue de 46 años (límites 16-77 años), de los cuales 51.6% fueron mujeres y 48.4% hombres, con una relación M:H de 1:1. El resto de las características basales se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Características basales de los pacientes

CARACTERÍSTICAS	No.	%
Edad, años		
Mediana	46	
Rango	17-77	
Género		
Mujeres	32	51.6%
Hombres	30	48.4%
Tamaño del bazo, cm por debajo de borde costal		
Mediana	5	
Límites	0-21	
Cuenta plaquetaria x 10 ⁹ /L		
Mediana	438	
Límites	100-1704	
Blastos en sangre periférica (%)		
Mediana	1	
Límites	0-8	
Basófilos en sangre periférica (%)		
Mediana	4	
Límites	0-20	

Con respecto a la distribución de los pacientes al aplicar las escalas pronósticas, se observó que al aplicar la escala de Sokal 29% de los pacientes mostraron riesgo bajo, 45% riesgo intermedio y 26% riesgo alto (Figuras 4 y 5).

Al aplicar la escala de EUTOS 66% de los pacientes mostraron riesgo bajo y 33% riesgo alto (Figura 6).

Estos resultados llaman la atención debido a que el porcentaje de pacientes con riesgo alto al aplicar ambas escalas es muy superior a lo reportando en otros países de Europa y Norteamérica.

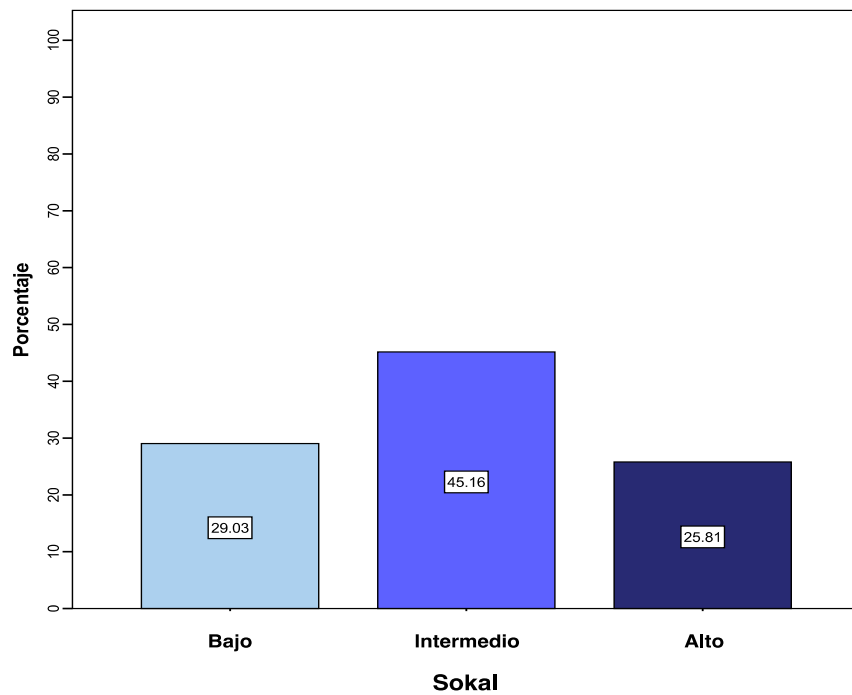


Figura 4. Distribución de los pacientes en los 3 grupos de riesgo de Sokal.

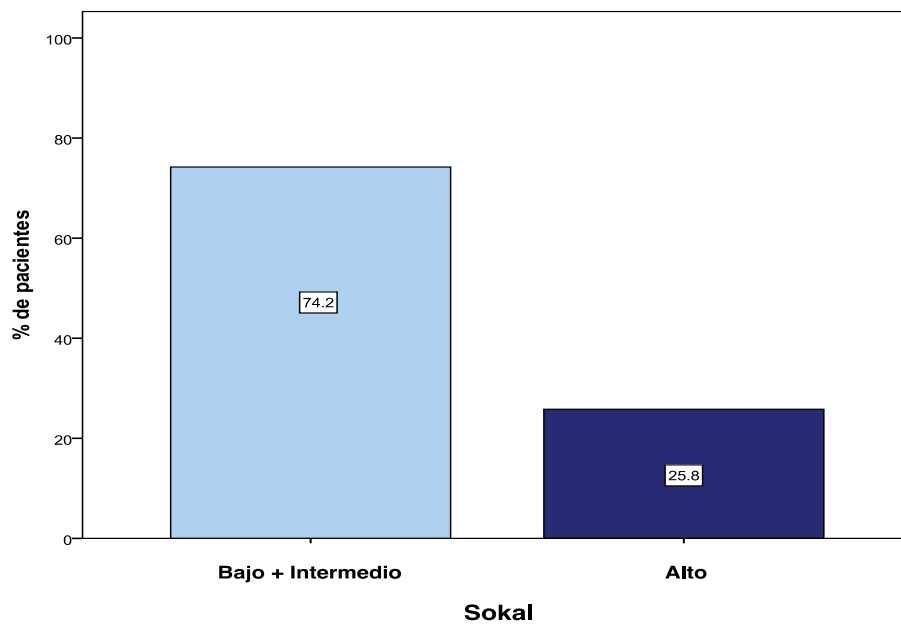


Figura 5. Distribución de los pacientes al condensar las categorías de riesgo bajo e intermedio de Sokal.

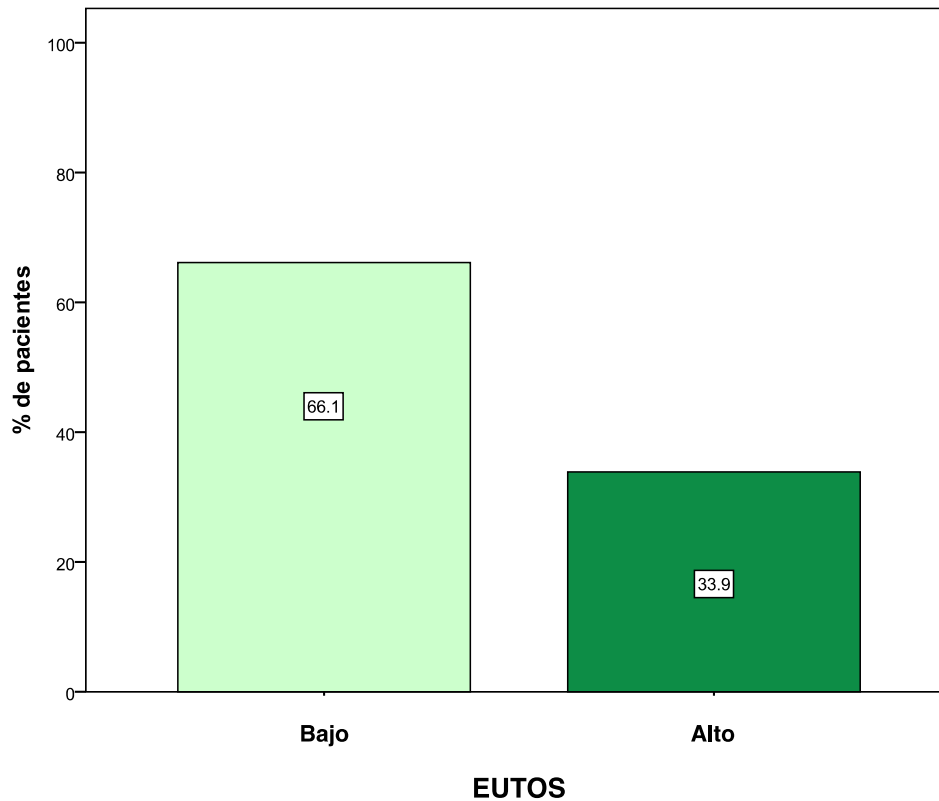


Figura 6. Distribución de los pacientes de acuerdo a la escala de EUTOS.

Al evaluar la RCC a los 12 meses de tratamiento con imatinib, en el grupo de pacientes con riesgo bajo + intermedio de Sokal el 85% obtuvo esta respuesta y solo el 37% del grupo de riesgo alto (X^2 Pearson=13.45, $p=0.001$). Al evaluar a los pacientes con la escala de EUTOS, el 80% de riesgo bajo logró RCC y 57% de los pacientes que tenían riesgo alto (X^2 Pearson=3.8, $p=0.05$). Por lo tanto, en los pacientes evaluados, el 63% de los pacientes con riesgo alto de Sokal no logró RCC a los 12 meses y 43% de los pacientes con riesgo alto de EUTOS, por lo que la escala Sokal identifica a una mayor proporción de pacientes de riesgo alto que no alcanzarán RCC a los 12 meses (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentajes de RCC a los 12 meses, con escalas de Sokal y EUTOS.

Riesgo	RCC a los 12 meses	No RCC a los 12 meses
	No. (%)	No. (%)
ESCALA DE SOKAL		
-Riesgo bajo + intermedio	39(85)	7(15)
-Riesgo alto	6(37)	10(63)
ESCALA EUTOS		
-Riesgo bajo	33(80)	8(20)
-Riesgo alto	12(57)	9(42)

Chi Cuadrada de Pearson para escala de Sokal ($p=0.001$) y para EUTOS ($p=0.05$)

Debido a que se midieron las dos escalas en cada paciente para compararlas se aplicó la prueba de McNemar, sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas escalas para identificar pacientes de riesgo alto ($p 0.359$, RM 1.68, IC 0.94-3.02). Cabe resaltar que fueron 19 pacientes los que se clasificaron con riesgo diferente con una y otra escala (Tabla 5).

Tabla 5. Categorización de los pacientes con escalas EUTOS y Sokal.

	EUTOS alto	EUTOS bajo
Sokal alto	9	7
Sokal bajo e intermedio	12	34

Prueba de McNemar para comparar las escalas EUTOS y Sokal ($p 0.359$)

Al realizar una regresión logística binaria, encontramos que las dos escalas (EUTOS y Sokal) resultaron estadísticamente significativas, es decir el hecho de ser clasificado como de riesgo alto con cualquiera de las dos escalas aumenta el riesgo de no obtener RCC a los 12 meses, sin embargo, el riesgo es mayor con Sokal, ya

que aumenta 8 veces el riesgo comparado con 3 veces con la escala EUTOS (Tabla 5 y 6).

Tabla 6. Resultados del modelo de regresión logística binaria

VARIABLE	B	ET	Wald	gl	Sig	Exp(B)	I.C. 95% para EXP (B) Inferior Superior	
Sokal Categorizado	2.23	.660	11.41	1	.001	9.286	2.55	33.83
EUTOS Categorizado	1.129	.591	3.647	1	.05	3.094	.971	9.860
Sokal Puntuación	1.997	.746	7.169	1	.007	7.364	1.708	31.757
EUTOS Puntuación	.013	.006	4.473	1	.034	1.013	1.001	1.025
Género	-.073	.570	.017	1	.898	.929	.304	2.841
Edad	.016	.018	.737	1	.391	1.016	.980	1.052
Tamaño del bazo	.074	.042	3.052	1	.081	1.076	.991	1.169
Plaquetas	.001	.001	2.446	1	.118	1.001	1.000	1.003
Blastos	.223	.143	2.423	1	.120	1.250	.944	1.655
Basófilos	.013	.065	.038	1	.846	1.013	.892	1.150

Se muestran los resultados de la regresión logística. Para evitar el fenómeno de colinealidad, se hizo una regresión para cada variable

Tabla 7. Estimación del riesgo para fracaso a obtener RCC

VARIABLES	OR (95% IC)	P
Sokal Categorizado	9.29 (2.5- 33.8)	0.001
Sokal Puntuación	7.36 (1.7-31.7)	0.007
EUTOS Categorizado	3.1 (0.97-9.9)	0.05
EUTOS Puntuación	1.01 (1.0-1.025)	0.034

En la representación gráfica de la Curva ROC, se observa que ambas escalas pronósticas tienen poder de discriminación muy similar y el área bajo la curva fue estadísticamente significativa. Para el caso de Sokal (área 0.765, p 0.001, IC 95%

0.623-0.906) y para EUTOS (área 0.671, p 0.039, IC 95% 0.513-0.828). Es decir, la escala Sokal solo identifica correctamente 0.094 más pacientes que la escala EUTOS. Por lo tanto ambas escalas nos ayudan a discriminar entre pacientes que a los 12 meses lograran RCC y aquellos que no obtendrán esta respuesta y la probabilidad de que esta clasificación sea correcta es confiable, siendo discretamente superior con la escala de Sokal, ya que su área bajo la curva es mayor (Figura 7 y Tabla 7).

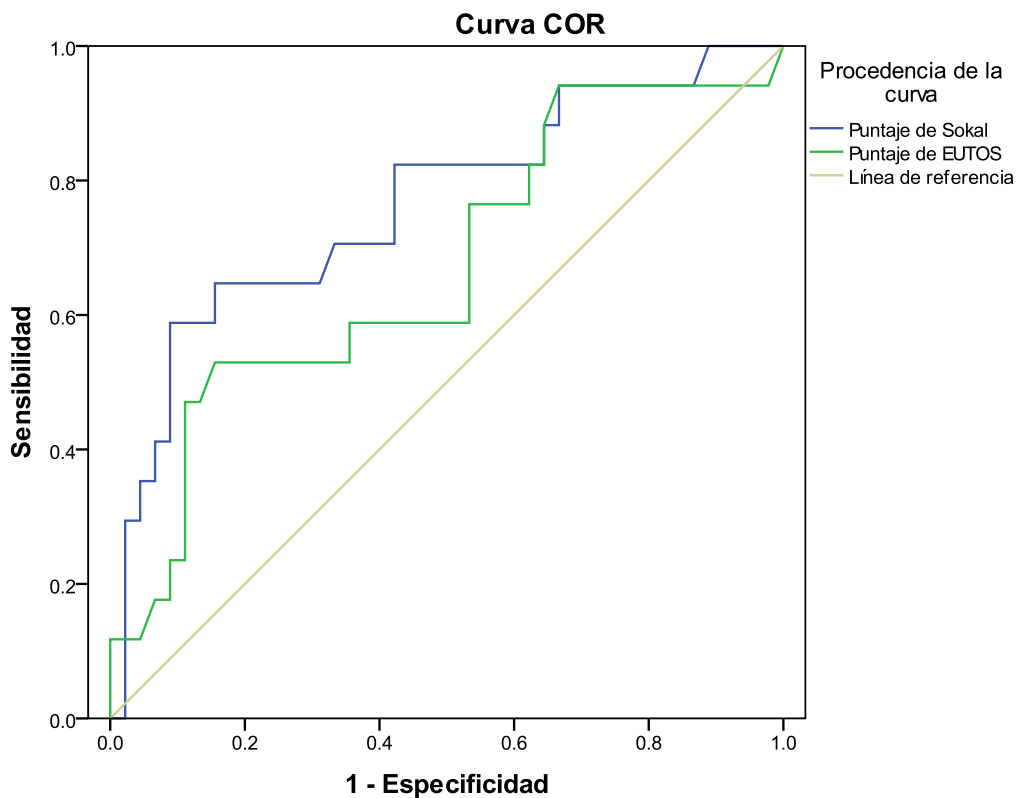


Figura 7. Gráfico de Curva ROC de escalas pronosticas EUTOS y Sokal.

Tabla 8. Área bajo la curva de escalas pronosticas EUTOS y Sokal.

Variables resultado de contaste	Área	Sig	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Puntaje de Sokal	0.765	0.001	0.623	0.906
Puntaje de EUTOS	0.671	0.039	0.513	0.828

Al construir curvas de supervivencia producto-límite de Kaplan y Meier, se obtuvo una Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Libre de Evento calculada a los 5 años de 98%, 94% y 80% respectivamente (Figura 8).

No fue posible construir curvas de supervivencia clasificando a los pacientes por grupo de riesgo, debido al menor número de pacientes de riesgo alto.

Con el análisis de regresión de riesgos proporcionales o de Cox, se encontró que el no lograr RCC es un factor predictor significativo de Supervivencia Libre de Evento (RR 62.79, IC 95% 5.58-707.18, p 0.001,).

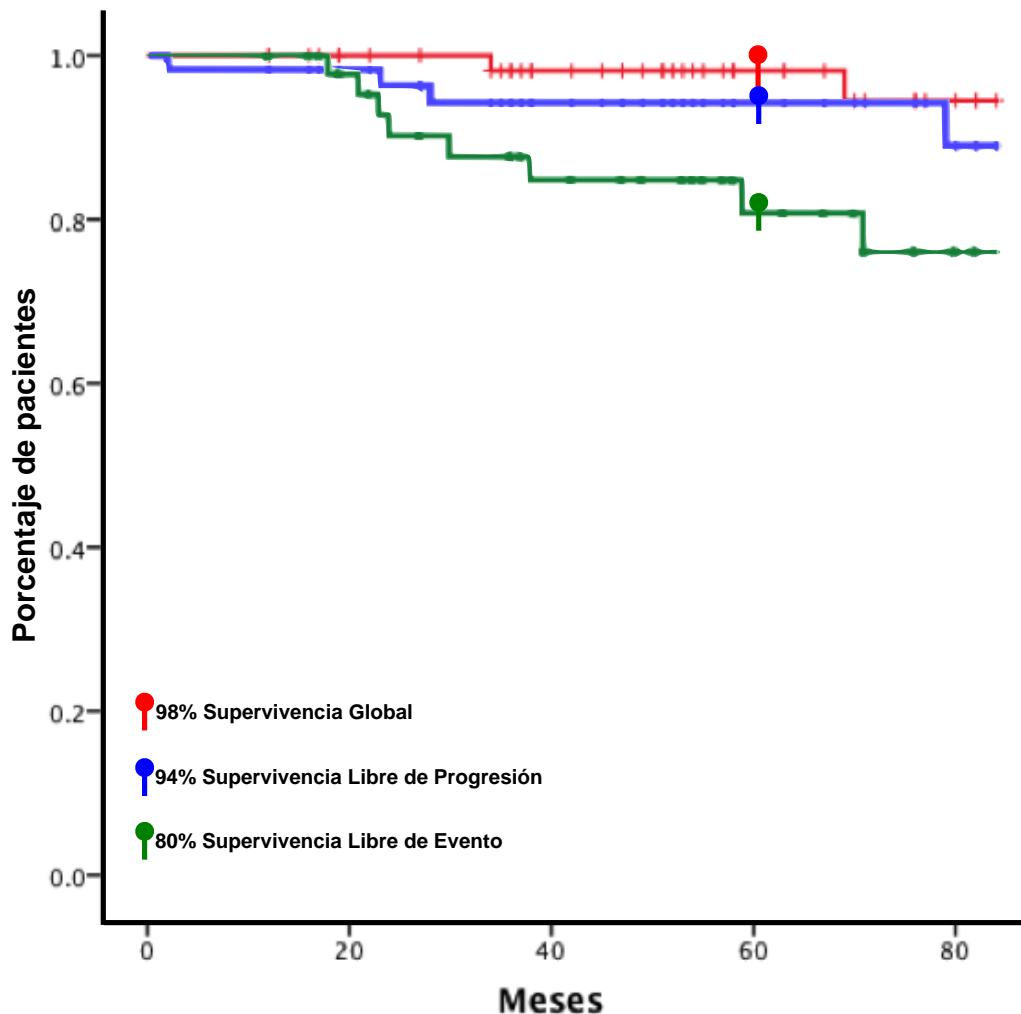


Figura 8. SG, SLP y SLE estimadas por el método de Kaplan Meier.

Se registraron 3 muertes, un paciente falleció por comorbilidad no relacionada a la LMC, (complicaciones de Diabetes Mellitus e insuficiencia arterial) el cual fue clasificado como de riesgo intermedio de Sokal y bajo con EUTOS.

Los otros dos pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad a Crisis Blástica, ambos eran de riesgo alto de EUTOS e intermedio y alto con Sokal.

XI. DISCUSION

La introducción de inhibidores cinasa de tirosina en el tratamiento de la LMC Filadelfia positiva ha revolucionado el desenlace de esta enfermedad, pero su pronóstico se basa todavía en sistemas pronósticos que fueron desarrollados en la era de la quimioterapia convencional e interferon-alfa.²¹

Una nueva escala pronostica (EUTOS) que incluye solamente 2 variables, tamaño del bazo y cuenta de basófilos fue desarrollado para la predicción de RCC.²⁷ Por esta razón en el presente estudio se decidió evaluar el desempeño de la escala pronóstica Sokal, la cual es la más ampliamente utilizada y fue diseñada para evaluar supervivencia antes de la era de los inhibidores cinasa de tirosina y la nueva escala EUTOS.

El mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo en nuestra población de estudio, contrasta con lo reportado en otros estudios; por ejemplo, en el trabajo de Jabbour realizado en el MD Anderson Cancer Center, Houston, se reportó con riesgo alto de Sokal al 7% de los pacientes y riesgo alto de EUTOS al 8% y en el caso del estudio de Rosti, del grupo Italiano, se reportó 14% de pacientes con riesgo alto de Sokal.^{32, 33} Esto se podría explicar en primer lugar porque nuestros pacientes no estaban incluidos en ningún ensayo clínico controlado, que usualmente selecciona pacientes para garantizar la seguridad de los enfermos y la homogeneidad de los grupos y por otro lado porque en países desarrollados la gente se somete a revisiones y estudios de rutina, por lo que el diagnóstico se realiza en etapas más tempranas de la enfermedad e incluso más del 50% de los pacientes son asintomáticos. En el caso de nuestros pacientes, cuando acuden a revisión es porque ya presentan sintomatología, como síndrome de desgaste y molestias secundarias a esplenomegalia.

Al evaluar la RCC a los 12 meses de tratamiento con Imatinib, encontramos que del grupo de pacientes con riesgo alto de Sokal el 63% no logró esta respuesta y en el caso del grupo de pacientes con riesgo alto de EUTOS, 43% no obtuvieron esta respuesta. Por lo tanto, el valor predictivo positivo (VPP) para no obtener RCC a los 12 meses para Sokal y EUTOS fue de 62% vs 42% con la escala EUTOS. Esto contrasta con lo reportado en el estudio original de la escala EUTOS, en donde el VPP en el grupo de riesgo alto de Sokal fue de 25% y en el caso de EUTOS 34%.²⁷ Sin embargo, la principal diferencia es que en dicho estudio la obtención RCC fue evaluada a los 18 meses, ya que de acuerdo a las Guías Europeas (Leukemia Net 2009), el no lograr RCC a este tiempo se considera falla a tratamiento.³⁴ Sin embargo en el presente estudio el tiempo de evaluación fue a los 12 meses de tratamiento, debido a que la RCC a los 12 meses se considera el mejor predictor de SG y SLP y por ello en las Guías Europeas, se considera respuesta óptima.³⁴ Sin embargo al realizar la prueba de McNemar para comparar las dos escalas, no hubo diferencia estadísticamente significativa para identificar pacientes de riesgo alto (p 0.359). Por lo tanto, ambas escalas son útiles para identificar un grupo de pacientes de riesgo alto, pero se observa una diferencia a favor de la escala Sokal, lo cual consideramos que se puede explicar por la mayor cantidad de variables que evalúa, con lo que podemos deducir que con los tratamientos actuales con inhibidores cinasa de tirosina continúan teniendo valor pronóstico variables como la edad, cuenta de blastos y cifra plaquetaria. Por supuesto, si esta diferencia se mantiene en un estudio con un tamaño de muestra mayor, seguramente se observarían valores estadísticamente significativos.

Al analizar la sensibilidad mediante curvas ROC observamos que ambas escalas nos ayudan a discriminar de manera confiable a los pacientes que no lograron una respuesta óptima. En la literatura se reportan datos contrastantes, por ejemplo, Jabbour en MD Anderson Center, Houston concluyó que la escala EUTOS no predice el desenlace en los pacientes con LMC en FC.³² Marín en Hammersmith Hospital, London reporta que Sokal es útil para predecir SG, SLP y RCC y la escala de EUTOS falla para predecir estos desenlaces y por otro lado un estudio español menciona que el riesgo alto de EUTOS identifica pacientes con desenlace

desfavorable.^{35, 36} Estas inconsistencias pueden explicarse porque las poblaciones son muy heterogéneas principalmente en los tratamientos recibidos, ej; imatinib como primera línea, imatinib posterior a falla a interferon-alfa e inhibidores cinasa de tirosina de segunda generación como primera o segunda línea.

En este estudio la Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Libre de Evento calculada a los 5 años fue de 98%, 94% y 80% respectivamente, lo cual es muy similar a lo reportado en la literatura. En el estudio IRIS se reportó una SG, SLP y SLE a los 5 años de 95%, 93% y 83% respectivamente.³⁷ Desafortunadamente no se pudieron obtener datos de supervivencia clasificando a los pacientes por grupo de riesgo, debido a que la muestra es pequeña y por lo tanto se cuenta con pocos pacientes de riesgo alto. Una de las fortalezas más importantes de nuestro estudio es que éste se llevó al cabo en pacientes, tal como se presentan a la atención rutinaria. Es decir, que no se trata de los pacientes cuidadosamente seleccionados que participan en los ensayos clínicos controlados. Estos pacientes representan la realidad cotidiana. Quizás por esta razón, nosotros observamos una proporción mayor de casos de mal pronóstico, que los informados en la literatura mundial.

Esta diferencia también podría hacernos sospechar que los pacientes de nuestro medio se presenten a tratamiento más tardíamente, con una enfermedad más avanzada o bien, que en México los casos de LMC sean más graves que en el resto del mundo, pero no tenemos información que soporte esta última aseveración. Ambas escalas son capaces de identificar casos de mal pronóstico. Ambas se desarrollaron usando los métodos apropiados y es esperable que así sucediera. Sin embargo, la escala Sokal parece identificar una mayor proporción de casos de mal pronóstico que la escala EUTOS. Las 2 variables que forman la escala EUTOS, también forman parte de la escala Sokal y por esta razón pensaríamos que ésta última identifica más casos de mal pronóstico porque contiene más información en un número mayor de variables.

Entre las desventajas de nuestro estudio está el tamaño de muestra que posiblemente se considere limitado (los estudios de validación de las escalas Sokal y EUTOS incluyeron muchos más pacientes). Nosotros no consideramos que este

hecho invalide nuestras observaciones, pues el problema del tamaño de la muestra es más importante cuando no se encuentran diferencias significativas (error β o tipo II) y nosotros si encontramos diferencias con las escalas. Otro aspecto relacionado con el número de pacientes sería la representatividad de la muestra; pues, un número menor de pacientes podría señalar una distorsión en el espectro de la enfermedad (la mezcla de casos, leves, moderados y graves). Nosotros si encontramos una mayor proporción de casos graves que lo publicado previamente. Esto tampoco invalida nuestras observaciones. En todo caso, limitaría su aplicabilidad en los casos en que la muestra de pacientes esté compuesta de una mayor proporción de casos graves.

No debemos olvidar que los sistemas de clasificación pronostica deben tener la capacidad de identificar pacientes de mal pronóstico, independientemente de que se trate de una población de la comunidad o de participantes en estudios clínicos. La escala de Sokal ha sido utilizada por casi 30 años y ha sido validada de manera extensa en múltiples estudios clínicos y con diferentes terapias.

Las escalas pronosticas al diagnóstico, basadas en datos clínicos y hematológicos simples y que por lo tanto son fácilmente aplicadas en la práctica clínica rutinaria, nos permiten identificar pacientes de riesgo alto que no tendrán una respuesta óptima al tratamiento, lo cual impacta en la SLE y SLP. En las recientes Guías Europeas 2013, se menciona como una advertencia, el hecho de que el paciente sea clasificado de riesgo alto y por lo tanto se recomienda monitoreo más frecuente que permita cambios oportunos en el tratamiento.³⁸

Actualmente existen dos inhibidores cinasa de tirosina de segunda generación (Nilotinib y Dasatinib) aprobados para tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC con falla a Imatinib. Al realizar el cambio a un inhibidor cinasa de tirosina de segunda generación, se han reportado tasas de RCC de 40%-60%.³⁸

XII. CONCLUSION.

1. Tanto la escala de Sokal como la reciente escala de EUTOS, nos permiten identificar de manera confiable un grupo de pacientes de riesgo alto.
2. Sin embargo la escala de Sokal fue superior a EUTOS, para identificar pacientes de riesgo alto que no lograran RCC a los 12 meses de tratamiento con imatinib (63%

vs 43% de los pacientes respectivamente), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

3. La escala de Sokal, aunque fue diseñada previo a la era de los inhibidores cinasa de tirosina, continúa siendo una herramienta útil y confiable para pacientes tratados con imatinib que tienen riesgo de un desenlace desfavorable.

4. En la población mexicana el porcentaje de pacientes de riesgo alto es superior a lo reportando en Estados Unidos y Europa.

5. El no lograr RCC a los 12 meses impacta en la SLE.

6. Identificar pacientes de alto riesgo alerta al médico para un seguimiento estrecho y cuidadoso y de esta manera poder identificar de manera temprana falla al tratamiento y tomar decisiones terapéuticas oportunas, como sería el cambio a un inhibidor cinasa de tirosina de segunda generación.

XIII. REFERENCIAS

1. Kumar H, Raj U, Gupta S, Tripathi R, Varadwaj PK. Systemic Review on Chronic Myeloid Leukemia: Therapeutic Targets, Pathways and Inhibitors. *J Nucl Med Radiat Ther* 2015; 6: 257.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology* 2018 Mar; 93(3):442-459.
3. Huang, X, Cortes, J, Kantarjian, H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012; 118: 3123-3127.
4. Who's Certified [base de datos en Internet]. Globocan 2012: Incidencia y mortalidad de todos los cánceres en México. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

5. Goldman, J, Melo, J. Chronic Myeloid Leukemia. *Advances in Biology and New Approaches to Treatment. New England Journal of Medicine* 2003; 349: 1451-1464.
6. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian H. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 207-219.
7. Tiu R, Kalaycio M. Targeted therapy for patients with chronic myeloid leukemia: clinical trial experience and challenges in inter-trial comparisons. *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 53(7): 1-10.
8. Negrin R.S. Schiffer C. A et al: Clinical Use of tyrosine Kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia, Up to Date 2009.
9. Cortes J, Talpaz M: Staging of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era. *Cancer* 2006;106:1306-15.
10. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004; 18: 569-584, viii.
11. Kantarjian HM, Deisseroth AB, Kurzrock R, et al: Chronic myelogenous leukemia: A concise update. *Blood* 82:691-703, 1993.
12. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*; 100: 2292-302.
13. Cortes J, Kantarjian H. Advanced-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Semin in Hematol.* (January), 2003: Vol 40, No 1: 79-86.
14. Goldman J. Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 1-103.
15. Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-1340.
16. Holyoake TL. Recent advances in the molecular and cellular biology in Chronic Myeloid Leukemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J haematol* 2001; 113: 11-23.

17. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-566.
18. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-1037.
19. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia Chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-1042.
20. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: A new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
21. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23(6): 1054-1061.
22. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A et al. Evolving concepts in the management in chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108(6): 1809-1820.
23. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23(6): 1054-1061.
24. Deininger M; O'Brien S; Guilhot F; et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 8-Year Follow-Up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Treated With Imatinib. *Blood*, 2009; 114: 462. Abstract # 1126.

25. Saglio G, Ulisciani S, Bosa M et al. New therapeutic approaches and prognostic factors in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49: 625-628.
26. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML. Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858.
27. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3): 686-91(12).
28. Lavallade H, Apperley J, Khorashad J et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained responses in an Intention-to-Treat Analysis. *JCO* 2008; 26(20): 3358-63.
29. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Jones D et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315-6321.
30. Sokal JE, Baccarani M, Russo D et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol*. 1988; 25(1): 49-61.
31. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789-99.
32. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood* 2012; 119 (19): 4524-4526.

33. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ Chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009; 114(24): 4933-4938.
34. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 6041-6051.
35. Marin D, Ibrahim A and Goldman J. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) Score for Chronic Myeloid Leukemia Still Requires More Confirmation. *JCO* 2012; 26: 3944.
36. Brecca M, Finsinger P, Loglisci G et al. The EUTOS score identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis treated with imatinib first or second line. *Leukemia Research*. 2012; 36: e209-e210.
37. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, Gathman I, Kantarjian H, et al. Five –year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2006; 355(23): 2408
38. Baccarani M, Deininger M, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood* 2013; 122(6): 872-884

XIV.ANEXOS

12.1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
SERVICIO DE HEMATOLOGIA.

*"IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS Y Sokal EN LA
RESPUESTA CITOGENÉTICA COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, A UN AÑO DE TRATAMIENTO CON
IMATINIB"*

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Número de Folio: _____
Fecha de diagnóstico: _____
Fecha de Nacimiento: _____
Edad al diagnóstico: _____

Datos al Diagnóstico.

Bazo: _____
Plaquetas: _____
Basófilos (%): _____
Blastos (%): _____
Leucocitos: _____

Escala pronóstica SOKAL

Puntaje: _____ Riesgo: _____

Escala pronóstica EUTOS

Puntaje: _____ Riesgo: _____

Cariotipo al Diagnóstico:

Fecha de inicio de Imatinib:

Dosis de Imatinib:

Resp Hematologica Completa. Fecha:

Citogenética a los 6 meses:

Citogenética a los 12 meses:

Molecular:

Pérdida de Respuesta Hematológica: SI NO Fecha:

Pérdida de RCytC: SI NO Fecha:

Progresion a FA : SI NO Fecha:

Progresión a FB: SI NO Fecha:

Muerte:

Causa de muerte:

12.2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: **IMPACTO DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS EUTOS
Y Sokal EN LA RESPUESTA CITOGÉNÉTICA
COMPLETA DE PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOIDE CRÓNICA, EN FASE CRÓNICA, A UN AÑO
DE TRATAMIENTO CON IMATINIB**

Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Usted ha sido seleccionado para este estudio de investigación porque tiene el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica. El objetivo de nuestro estudio es evaluar las características de la biopsia de hueso tomada a su diagnóstico, con la finalidad de determinar si existe algún patrón característico en esta, que pueda orientar hacia el pronóstico y sobrevida de su enfermedad
Procedimientos:	Su participación consistirá en autorizar la revisión de su expediente clínico para poder registrar las características

	de su caso, así como de la respuesta que obtuvo al tratamiento, la sobrevida global.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación no implica riesgos para usted, dado que nos enfocaremos en analizar la información contenida en su expediente clínico.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Dado que la información que se analizará corresponde a periodos anteriores, usted no recibirá un beneficio directo, sin embargo la información de su caso será de utilidad para conocer los resultados al tratamiento que atendemos en éste hospital.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al concluir la investigación y conocer los resultados del análisis, es posible que difundamos dichos datos en foros o reuniones médicas con fines científicos, manteniendo siempre la confidencialidad de sus datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte el tratamiento que usted recibe en éste Hospital.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos que lo identifican a usted serán resguardados por los investigadores, asignando un número consecutivo a su caso en lugar de su nombre o de cualquier otro dato que lo pudiera identificar, teniendo como prioridad mantener la privacidad de la información que obtengamos de su expediente clínico.
En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): NO APLICA

Beneficios al término del estudio: Con los resultados obtenidos, vamos a poder identificar situaciones que pueden ser mejoradas en el tratamiento de ésta enfermedad y de ésta manera mejorar las posibilidades de respuesta en pacientes futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Nancy Delgado López. Médico especialista en Hematología. Adscrito al servicio de hematología en la clínica de Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Linfoblástica Aguda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Correo Electrónico: deln8@hotmail.com
Teléfono: 55 54 12 67 18

Colaborador: Dr. Daniel Rivera Márquez. Correo electrónico: riveradany@hotmail.com.
Médico residente del tercer año en la especialidad de Hematología. Adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades.
Teléfono: 64 41 11 60 68

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia

Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230,
Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien
obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y
firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013