

LIBRO DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN SALUD

**EDICION 2021
RECOPIILADO 2020**

Libro de Artículos Científicos en Salud : edición 2021 / Mónica Auchter ... [et al.] ; compilación de Mónica Cristina Auchter ; Gerardo Omar Larroza ; coordinación general de Gerardo Omar Larroza ; Mónica Cristina Auchter. - 1a ed revisada. - Corrientes : Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina, 2021.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3619-64-9



1. Cirugía. 2. Medicina Clínica. 3. Educación Universitaria. I. Auchter, Mónica. II. Auchter, Mónica Cristina, comp. III. Larroza, Gerardo Omar, comp. CDD 610.72

Editorial

Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Facultad de Medicina

Universidad Nacional del Nordeste

Diseño del Libro: Mónica Auchter.

Impreso en Argentina. Septiembre 2020

Hecho el depósito que establece la ley 11.723

Contacto: secretariacyt@med.unne.edu.ar

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste - UNNE

Sede Centro:

Mariano Moreno 1240 - C.P 3400 – Ciudad de Corrientes – Corrientes – Argentina

Teléfonos: +54 379 442 2290 / 442 3155

Sede Campus Sargento Cabral:

Sargento Cabral 2001 - C.P 3400 – Ciudad de Corrientes – Corrientes – Argentina

Teléfonos: +54 379 443 9624 int. 34 - +54 379 442 5508

Web: <http://www.med.unne.edu.ar>

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su almacenamiento en un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia u otros métodos, sin el permiso previo del editor.

SITUACIÓN ACTUAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DEL NORDESTE ARGENTINO: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Ana Camila Falcione¹, Marcelo Alejandro Pujol², Luis Enzo Beligoy³, Emilio Lanari Zubiaur⁴, Eduardo Alfredo Rojo Pisarello⁵, Gabriela Erro⁴, María de los Ángeles Romero Maciel⁴, Karen Beatriz Duranona⁶, Maya Schweri⁶, María Carla Zimmermann¹

Lugar de trabajo: 1. Laboratorio de Medicina Genómica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes, Corrientes. Argentina. 2. Hospital Escuela "Gral José Francisco de San Martín". Corrientes, Corrientes. Argentina. 3. Hospital "Dr. Julio C. Perrando". Resistencia, Chaco. Argentina. 4. Hospital "Dr. José R. Vidal". Corrientes, Corrientes. Argentina. 5. Hospital de Alta Complejidad "Pte. Juan Domingo Perón". Formosa, Formosa. Argentina. 6. Hospital Samic. Eldorado, Misiones. Argentina.

Correo electrónico de contacto: camilafalcione@hotmail.com

RESUMEN

En el nordeste argentino (NEA) no se cuenta con un registro integral de base poblacional sobre epidemiología descriptiva en leucemia mieloide crónica (LMC). El objetivo del presente estudio es contribuir al conocimiento de la situación actual de la LMC en el NEA, partiendo del análisis de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con LMC. Para ello, se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con LMC basado en registros médicos comprendidos entre el año 2001 y 2020. La LMC predominó ligeramente en varones, la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad fue a los 49 años para ambos sexos. El 91% de los pacientes presentó cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) al momento del diagnóstico. En el 72% de los casos el tratamiento de primera línea utilizado fue el ITK imatinib (IM) pero al 51% de esos pacientes se les cambió el tratamiento por falta de respuesta al mismo. El 68% de los pacientes presentaron un pronóstico de riesgo bajo según el índice Sokal. Los resultados del presente análisis, representan el primer registro de datos sociodemográficos y clínicos de pacientes con LMC del NEA y reflejan una comprensión del contexto local a nivel poblacional. El análisis de las características epidemiológicas de la LMC en la población del nordeste argentino resulta sumamente útil, para medir el impacto de la enfermedad en los sistemas de salud del NEA, para contextualizar los resultados a nivel nacional y para formular hipótesis sobre la etiología de la enfermedad.

Palabras clave: Oncohematología, Leucemia Mieloide Crónica, Características sociodemográficas, Nordeste argentino, Epidemiología.

SUMMARY

The Northeast of Argentina (NEA) does not have a comprehensive population-based registry of descriptive epidemiology in chronic myeloid leukemia (CML). The objective of this study is to contribute to the knowledge of the current situation of CML in the NEA, based on the analysis of the sociodemographic and clinical characteristics of patients with CML. A retrospective, observational and descriptive study of the sociodemographic and clinical characteristics of patients with CML was carried out based on medical records between 2001 and 2020 years. The CML was slightly predominant in men, the average age of diagnosis of the disease was 49 years for both sexes. The 91% of the patients had a positive Philadelphia chromosome (Ph +) at the time of diagnosis. In 72% of the cases the first-line treatment used was the ITK imatinib (IM), but the 51% of these patients had their treatment changed due to lack of response to the same. The 68% of the patients had a low-risk prognosis according to the Sokal index. The results of this analysis represent the first record of sociodemographic and clinical data from patients with CML in the NEA and reflect an understanding of the local context at the population level. The analysis of the epidemiological characteristics of CML in the population of northeastern Argentina is extremely useful to measure the impact of the disease on the health systems of the NEA, to contextualize the results at the national level and to formulate hypotheses about the etiology of the disease.

Keywords: Oncohematology, Chronic Myeloid Leukemia, Sociodemographic characteristics, Northeast Argentina, Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo diagnosticado mayormente entre la 5ta y 6ta década de la vida¹ y representa el 15-20% de todos los casos de leucemia. Se caracteriza por la traslocación recíproca t(9;22) (q34; q11) conocida como cromosoma Filadelfia (Ph), presente en el 90-95% de los pacientes con LMC². En los países occidentales la LMC representa entre el 15 % y el 20 % del total de leucemias, se ha estimado una incidencia anual de 1,6 casos entre 100.000 habitantes/año y una prevalencia alrededor de 1 entre 17.000. La edad media de su apari-

ción es alrededor de los 53 años y la incidencia máxima entre los 40 y los 60. Predomina ligeramente en varones, con una relación de 1,3:1.

En niños y adolescentes la LMC es una enfermedad rara. Representa entre el 2-3% de todas las leucemias en niños menores de 15 años y aproximadamente el 9% en adolescentes entre 15 y 19 años³. Tiene una incidencia anual promedio en niños menores de 15 años de 0,6-1 casos por millón y para pacientes de entre 15-19 años de edad 2,1 por millón. Debido a la baja incidencia de LMC en niños y adolescentes, para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de éstos se utilizan guías establecidas para adultos con la misma enfermedad⁴. Sin embargo, en este grupo de pacientes la LMC se presenta con características clínicas, bioquímicas y genéticas diferentes a la de los adultos⁵.

La prevalencia de individuos con LMC, ha ido aumentando con los años debido a la gran eficacia de los nuevos tratamientos disponibles con diferentes fármacos que produjeron un cambio radical en el pronóstico de la LMC, haciendo que pase de ser una enfermedad fatal a crónica⁶. La epidemiología descriptiva en LMC, resulta muy útil para medir el impacto de la enfermedad en los sistemas de salud y además para formular hipótesis sobre su etiología. Los estudios de estas características posibilitan establecer diferencias y/o variaciones entre países, grupos étnicos o poblacionales. Sin embargo, no se cuenta en el nordeste argentino (NEA) con un registro integral de base poblacional sobre la epidemiología de la LMC. El objetivo de este trabajo es contribuir al conocimiento de la situación actual de la LMC en el nordeste argentino, a partir del análisis de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con LMC en centros de salud pública y privada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con LMC en el nordeste argentino basado en registros médicos comprendidos en el periodo entre junio del 2001 y agosto del 2020. Se confeccionó una planilla que fue enviada a hematólogos de las provincias del NEA (Argentina) para completar con datos de los pacientes con LMC que estuvieran actualmente en seguimiento en sus respectivos centros de salud públicos y privados. Las instituciones participantes fueron: Hospital Escuela "Gral José Francisco de San Martín", Hospital "Dr. José R. Vidal" y Centro médico, Hospital de Alta Complejidad "Pte. Juan Domingo Perón", Hospital "Dr. Julio C. Perrando" y Hospital Samic. Para el análisis descriptivo se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: fecha de nacimiento, edad, sexo, lugar de residencia, diagnóstico empleado, presencia del cromosoma Filadelfia al momento del diagnóstico, edad al momento del diagnóstico, fecha de inicio del tratamiento, pronóstico, tratamiento de primera línea utilizado, comorbilidades, quimioterapia, tiempo de seguimiento, cambio de tratamiento, trasplante alogénico y obra social. Los datos fueron analizados en el Laboratorio de Medicina Genómica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 141 pacientes diagnosticados con LMC entre junio del 2001 y agosto del 2020. El 52% (n=73) fueron hombres y el 48% (n=68) mujeres. Para todos los pacientes la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad fue a los 49 años [s = 16,65; min= 8 (mujer); max= 81 años (hombre); n= 141]. Entre las mujeres el promedio de aparición de la enfermedad fue de 50 años (s= 16,23; min= 8; max= 79 años; n= 68) y en los hombres a los 48 años (s= 17,06; min= 14; max= 81 años; n= 73). Se registraron cinco pacientes pediátricos de 8, 14, 16, 17 y 18 años (al momento del diagnóstico), actualmente estos llevan 16, 9, 5, 15 y 8 años de tratamiento, respectivamente.

Todos los pacientes fueron diagnosticados clínicamente, además se aplicaron: métodos citogenéticos en el 92% (n=129), biología molecular en el 89% (n=125) e inmunohistoquímica en el 21% (n=29) de los casos. El 91% (n=128) de los pacientes presentó cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) al momento del diagnóstico y en el 9% (n=13) no se registró Ph+.

Los pacientes evaluados llevan entre 1 mes y 23 años de seguimiento. El tratamiento de primera línea más utilizado fue el ITK imatinib (IM) en el 72% (n= 102) de los casos. En un menor número de pacientes se usaron otros tratamientos de primera línea: dasatinib en 17 (12%), nilotinib en 12 (9%), hidroxiurea en 4 (3%), bosutinib en 1 (0,7 %), se combinó hidroxiurea/imatinib en 4 (3%) e hidroxiurea/dasatinib en 1 (0,7%) (Fig. 1). Del total de pacientes tratados con IM (n= 102), 50 (49%) no requirieron cambio de línea de tratamiento y continuaron con ese ITK, 52 (51%) pacientes cambiaron su

tratamiento a dasatinib, nilotinib o bosutinib por falta de respuesta a IM. Según el índice Sokal el 22% (n=31) de los pacientes presentaron un pronóstico de riesgo alto, el 10% (n=14) intermedio y el 68% (n=96) bajo (Fig. 2).

En cuanto a otras condiciones asociadas a los pacientes, más del 90% de los casos no se registraron comorbilidades de interés, el 99% de los pacientes no requirió trasplante alogénico de médula ósea. Se observó que del total de pacientes (n=141), el 45% (n=65) reside en las ciudades capitales de las provincias del NEA, el 34% (n= 47) en diferentes ciudades del interior de las provincias y en 21 casos no se ha especificado más que la provincia a la que pertenece el paciente. En el 79% de los casos (n= 110) los pacientes tenían obra social y en el 21% (n= 31) no.

DISCUSIÓN

Los registros poblacionales nacionales y regionales son herramientas indispensables para la investigación epidemiológica⁶. Se ha registrado que la edad media de aparición de la LMC varía según países o grupos poblacionales^{7,8}. En el NEA la LMC predominó ligeramente en varones (52%; n=73) y los intervalos de distribución etaria al momento del diagnóstico evidencian que el mayor número de pacientes (30%; n=42) diagnosticado con LMC fue entre los 44 y 54 años (Fig. 3), siendo la edad media de aparición de la enfermedad en ambos sexos a los 49 años (en las mujeres fue a los 50 y en los hombres a los 48 años de edad) (Fig. 4). Resultados similares fueron hallados en un estudio realizado en México en donde la edad media de aparición de la enfermedad registrada fue de 46 años⁸. Sin embargo este valor es menor en la población de Bolivia donde se presenta con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años y notoriamente mayor en los registros poblacionales de Europa en donde se observa que la incidencia aumenta con la edad, registrándose el mayor número de pacientes entre los 75 y 80 años y la media entre los 57 y 60 años según el país^{6,7}. Las variaciones en la incidencia promedio de la LMC podrían deberse a diferencias metodológicas (Europa y Estados Unidos)⁶ o a las características étnicas (Bolivia)⁷.

La edad también ejerce un efecto importante en el cálculo de los grupos de riesgo. En niños y adolescentes se utilizan las mismas guías para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento establecidas para adultos con la misma enfermedad a pesar de que la LMC se presenta de forma más agresiva^{4,5}. En el presente estudio hemos registrado cinco pacientes pediátricos al momento del diagnóstico en los cuales se realiza el seguimiento del tratamiento y no se observó ninguno de los efectos adversos que ocasionalmente se mencionan en el tratamiento con ITKs, como por ejemplo la teratogénesis. Por tal motivo se recomienda la prevención de embarazos durante el tratamiento con los mismos⁵. No obstante, la paciente mujer que comenzó su tratamiento a los 8 años, actualmente tiene 24 años de edad y 2 hijos sanos. Durante el tratamiento (imatinib 400 mg/día) la paciente cursó dos embarazos, para lo cual la medicación fue suspendida inmediatamente durante la gestación lo que le significó una pérdida de la respuesta molecular durante 9 meses. En cada caso, posteriormente al parto reinició el tratamiento (no amamantó) y se le aumentó la dosis a imatinib 600 mg/día lográndose una respuesta molecular profunda. Este caso demuestra que la infertilidad en adolescentes varones y en jóvenes mujeres que recibieron imatinib⁹ probablemente pueda deberse a diferentes factores.

El imatinib sigue siendo el ITK más utilizado como tratamiento habitual en los pacientes diagnosticados con LMC¹⁰. Nuestros resultados también así lo demuestran, ya que en el 72% (n = 102) de los pacientes se utilizó este tratamiento de primera línea. Sin embargo, se observó un alto porcentaje (51%; n=52) de pacientes tratados con este ITK (Fig. 1) a los que se les cambió el tratamiento a dasatinib, nilotinib o bosutinib por falta de respuesta al imatinib. Cualquiera sea la elección inicial de tratamiento, se debe realizar una atención continua con monitorización molecular rigurosa y considerar que para la gran mayoría de los pacientes habrá un ITK apropiado¹¹.

Se sabe que la LMC ya no es una enfermedad fatal. Se evidenció que el 68% (n=96) de los pacientes presentaron un pronóstico de riesgo bajo según el índice de Sokal (Fig. 2). Sin embargo, como todo cáncer, la LMC tiene enormes implicancias en el contexto de las desigualdades sociales y en la inequidad, producto de la inestabilidad económica que caracteriza a los países en vías de desarrollo como Argentina y más aun en su región nordeste. Se ha señalado que pacientes que viven en áreas de bajos recursos tienen menor chance de lograr una respuesta molecular profunda, aun bajo tratamiento con ITKs¹². Posiblemente este grupo de pacientes descontinúe el tratamiento por diferen-

tes motivos generando no- adherencia al mismo, o no se realice los controles citogenéticos y moleculares en tiempo y forma lo cual provoca un seguimiento inconstante.

CONCLUSIÓN

Este estudio representa un esfuerzo conjunto e interdisciplinario de médicos hematólogos, biólogos y bioquímicos por evidenciar la realidad de la LMC en el NEA. Los resultados del presente análisis constituyen el primer registro datos sociodemográficos y clínicos de pacientes con LMC provenientes de instituciones de referencia del nordeste argentino y reflejan una comprensión del contexto local a nivel poblacional. El análisis de las características epidemiológicas de la LMC en la población del NEA resulta sumamente útil, para medir el impacto de la enfermedad en los sistemas de salud en esta área geográfica, para contextualizar los resultados a nivel nacional y para formular hipótesis sobre la etiología de la enfermedad.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- 1) Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*. 2005; 24(50):7410-25.
- 2) Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973; 243-290.
- 3) Casanova A, D'Aloi K, Elena G, Recondo E, Verón D, Caferrri H, Kaltenbach L, Cosentini ML, Espina B, Hernández N, Arbesu G, Alderete S, Gómez S, Bietti J, Tomasetti M, Cafferata C, Arrieta M. Leucemia mieloide crónica en Pediatría: Una aproximación a la situación actual en la Argentina. *Hematología*. 2019; 23(3):35-40.
- 4) Nobuko H, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127(4):392-399.
- 5) D'Aloi K. Leucemia mieloide crónica en pediatría. *Hematología*. 2019; 23 Número Extraordinario XXIV Congreso Argentino de Hematología: 253-260.
- 6) Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015; 94: 241–247.
- 7) Amaru R, Torres G, Peñalosa R, Miguez H, Velarde J, Huarachi N, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia, 1473 casos Enero 1999 a mayo de 2012. *Rev Med La Paz*. 2012; 18(1):9-19.
- 8) Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J. Frecuencias de edad y género de pacientes con leukemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex*. 2016; 152:208-12.
- 9) Ulmer A, Tauer JT, Suttorp M. Impact of treatment with tyrosine kinase inhibitors on blood levels of growth hormone-related parameters, testosterone, and inhibin B in juvenile rats and pediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 120:3752.
- 10) Massimino M, Stella S, Tirro E, Romano C, Pennisi MS, Puma A, Manzella L, Zanghi A, Stagno F, Di Raimondo F, Vigneri P. Non abl-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Mol Cancer*. 2018; 17(1):56.
- 11) Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; (1):161-167.
- 12) Smith AG, Painter D, Howell DA, Evans P, Smith G, Patmore R, Jack A, Roman E. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ Open* [en línea]. 2014 [acceso 21 julio 2020] 4(1):e004266. URL disponible en <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/4/1/e004266.full.pdf>