



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

PREVALENCIA DEL CROMOSOMA FILADELFIA EN LEUCEMIA  
MIELOIDE CRÓNICA EN PACIENTES DE SOLCA GUAYAQUIL  
PERIODO 2006-2016

**TÍTULO ACADÉMICO:**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR:** KEVIN JOSEPH GUAMAN ALDAZ

**TUTOR:** DRA. NANCY VIOLETA CAJAS FLORES

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2018

# PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

## HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, 05 de octubre del 2018

Yo, Nancy Violeta Cajas Flores, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "PREVALENCIA DEL CROMOSOMA FILADELFIA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN PACIENTES DE SOLCA GUAYAQUIL PERIODO 2006-2016" presentado por el alumno Kevin Joseph Guamán Aldaz, egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el período del 2017 en el Hospital Sociedad de Lucha contra el Cáncer "SOLCA"



---

Nancy Violeta Cajas Flores, Bióloga  
Docente Tutor

## **PÁGINA DE DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de titulación a Dios, mis padres, mi familia por estar siempre vigilante de mis pasos y su muestra de afecto y una dedicatoria especial a mis hijas Isabelle y Mía.

## **PÁGINA DE RECONOCIMIENTO**

Agradezco el aporte y esfuerzo dedicado a este trabajo a la Bióloga Nancy Violeta Cajas Flores y todas las personas que de alguna u otra manera lo hicieron posible

## Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN.....	11
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....	13
1.1. Antecedentes.....	13
1.2. Descripción del problema .....	15
1.3. Justificación .....	16
1.4. Objetivos generales y específicos .....	17
1.4.1. Objetivo general .....	17
1.4.2. Objetivos específicos .....	17
1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación .....	17
CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO .....	18
2.1. Cromosoma Philadelphia.....	18
2.1.1. Nomenclatura.....	18
2.1.2. Estructura del cromosoma Filadelfia .....	18
2.1.3. Distintas formas de BCR-ABL1 de puntos de corte alternativos del cromosoma 22.....	20
2.2. Leucemia Mieloide Crónica.....	21
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA .....	24
3.1. Diseño de la investigación .....	24
3.1.1. Tipo de investigación.....	24
3.1.2. Lugar .....	24
3.2. Población y muestra .....	24
3.2.1. Criterios de inclusión.....	24
3.2.2. Criterios de exclusión .....	24
3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación.....	25
3.4. Operacionalización de las variables .....	26

3.5. Cronograma.....	29
3.6. Aspectos éticos y legales.....	30
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	31
4.1. Análisis de resultados.....	31
4.1.1. Prevalencia de Cromosoma Ph en pacientes con Leucemia mieloide crónica del estudio.....	32
4.1.2. Manifestaciones clínicas e histopatológicas de pacientes con Leucemia mieloide crónica .....	32
4.1.3. Relación entre las variables más frecuentes del estudio vs expresión el Cromosoma Ph.....	34
4.2. Discusión de resultados.....	36
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	38
5.1. Conclusión .....	38
5.2. Recomendaciones .....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	45

## ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1. Característica de la población de estudio .....	31
Tabla 2. Prevalencia de cromosoma Ph en la población de estudio.....	32
Tabla 3. Manifestaciones clínicas e histopatológicas de los participantes de estudio .....	33
Tabla 4. Parámetros de laboratorio de participantes del estudio .....	33
Tabla 5. Relación hábitos de riesgo vs Cromosoma Ph .....	34
Tabla 6. Relación manifestaciones clínicas vs Cromosoma Ph.....	35
Tabla 7. Relación parámetros de laboratorio vs Cromosoma Ph.....	35

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Manifestaciones clínicas de los participantes .....	33
---------------------------------------------------------------	----



## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloide caracterizada por un gen de fusión, BCR-ABL, que conduce a la proliferación incontrolada de células de la serie mieloide en todas las etapas de diferenciación.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia del cromosoma Filadelfia en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en el período 2006-2016, en el Hospital de SOLCA.

**Métodos:** Estudio no experimental, transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo, de enfoque cualitativo que se conducirá en SOLCA-Guayaquil. Se aplicó una ficha clínica previa selección de participantes según criterios de inclusión (historia clínica completa, exámenes moleculares completos). Se obtuvo información como edad, sexo, evolución, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos de Excel y se analizaron con el Software estadísticos SPSS aplicando medidas de frecuencia y porcentaje.

**Resultados:** Fueron incluidos 181 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica, 99 (54,7%) mujeres y 82 (45,3%) hombres. De los cuales mediante biología molecular 117 pacientes (64,60%) son Filadelfia positivo y 64 son desconocidos (35,40%). De los 117 pacientes Filadelfia positivo, 115 expresaron el transcrito BCR/ABL p210 (98,30%) y 2 expresaron el transcrito BCR/ABL p190 (1,10%).

**Conclusión:** Se obtuvo una prevalencia de del cromosoma filadelfia de 63% en pacientes con LMC.

**Palabras clave:** leucemia mieloide crónica, cromosoma filadelfia, BCR/ABL, prevalencia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloid neoplasm characterized by a fusion gene, BCR-ABL, which leads to the uncontrolled proliferation of cells of the myeloid series in all stages of differentiation.

**Objectives:** To determine the prevalence of the Philadelphia chromosome in patients with Chronic Myeloid Leukemia in the period 2006-2016, at the Hospital de SOLCA.

**Methods:** Non-experimental, cross-sectional, retrospective, observational, descriptive, qualitative approach to be conducted in SOLCA-Guayaquil. A clinical record was applied after selection of participants according to inclusion criteria (complete clinical history, complete molecular exams). Information was obtained such as age, sex, evolution, clinical manifestations, laboratory parameters. The data obtained were stored in an Excel database and analyzed with the SPSS statistical software by applying frequency and percentage measurements.

**Results:** We included 181 patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia, 99 (54.7%) women and 82 (45.3%) men. Of which, through molecular biology, 117 patients (64.60%) are Philadelphia positive and 64 are unknown (35.40%). Of the 117 Philadelphia positive patients, 115 expressed the BCR / ABL p210 transcript (98.30%) and 2 expressed the BCR / ABL transcript p190 (1.10%).

**Conclusion:** A prevalence of the Philadelphia chromosome of 63% was obtained in patients with CML.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, BCR / ABL, prevalence.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia maligna hematológica asociada con aumento de células y plaquetas mieloides circulantes en la sangre periférica, con hiperplasia de la médula ósea que la acompaña. El cromosoma Filadelfia, t(9; 22) (q34; q11), está presente en el 95% de los pacientes con LMC, y es el resultado de una translocación equilibrada entre los brazos largos del cromosoma 9, que alberga el protooncogén Abl, y el cromosoma 22, albergando el protooncogén Bcr<sup>1</sup>. El gen Bcr-Abl quimérico resultante conduce a la actividad constitutiva de tirosina quinasa. Aproximadamente el 5% de los pacientes con LMC poseen una variante del cromosoma Filadelfia<sup>2</sup>.

Las variantes del cromosoma Filadelfia se caracterizan por la participación de otro cromosoma además del cromosoma 9 o 22. Puede ser un tipo simple de variante cuando se trata de otro cromosoma, o complejo, en el que dos o más cromosomas participan en la translocación. Pocas enfermedades neoplásicas han sufrido una transformación en un período relativamente corto como la LMC en los últimos años. En 1960, la LMC fue el primer cáncer en el que se identificó una anomalía cromosómica única y se sugirió una correlación fisiopatológica<sup>3</sup>.

El trabajo de Landmark siguió reconociendo la translocación subyacente entre los cromosomas 9 y 22 que dio lugar a esta anomalía y poco después, los genes específicos implicados y las implicaciones fisiopatológicas de esta nueva reorganización. Un avance rápido de unos años y este conocimiento nos ha dado el ejemplo más notable de una terapia específica que se dirige a la actividad de la quinasa desregulada representada por este cambio molecular.

El amplio uso de inhibidores de la tirosina cinasa ha producido una mejora en la supervivencia global hasta el punto, en que la esperanza de vida de los pacientes hoy en día es casi igual a la de la población general. Aun así, hay

desafíos y preguntas sin respuesta que definen las razones por las cuales el progreso aún escapa a muchos pacientes y los detalles que separan a los pacientes de la cura definitiva.

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

### 1.1. Antecedentes

La leucemia está considerada dentro de las 10 causas de muerte por cáncer en todo el mundo, ya sea en países desarrollados o en vías de desarrollo<sup>4</sup>, siendo prevalente en individuos del sexo masculino con un estimado de 200.700 casos por año aproximadamente. Durante el 2017, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer establecieron que en Estados Unidos se reportan 8,950 nuevos casos de LMC en promedio<sup>5</sup>.

Así, se ha estimado que alrededor de 1,080 personas morirán a causa de LMC (610 hombres y 470 mujeres). En los Estados Unidos, una de cada 555 personas padece LMC en su vida, con una edad promedio en el momento del diagnóstico de 65 años<sup>6</sup>. En México, representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con mortalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a cinco años de 2% (6,100)<sup>6</sup>.

La Leucemia mieloide crónica es una enfermedad de células madre hematopoyéticas clonales causada por una translocación equilibrada entre los brazos largos del cromosoma 9 y 22. La translocación t (9; 22) (q34; q11) da como resultado una fusión del gen BCR/ABL en el cromosoma derivado 22 que se conoce como Cromosoma o translocación Filadelfia (Ph)<sup>7</sup>. Esto produce un aumento en el número de células mieloides, células eritroides y plaquetas en sangre periférica y causa hiperplasia mieloide en la médula ósea<sup>1</sup>. La translocación Ph positiva entre los cromosomas 9 y 22 (q34; q11) se encuentra en aproximadamente el 95% de los pacientes con LMC<sup>1</sup>. Además, se observan reordenamientos más complejos del cromosoma Ph en 5-8% de los pacientes con LMC<sup>1</sup>.

En el 2-10% de los casos, este gen quimérico se genera mediante reordenamientos variantes, que implican 9q34, 22q11 y una o varias regiones

genómicas adicionales. Se ha descrito que todos los cromosomas participan en estas variantes, pero existe un marcado punto de ruptura que se agrupa en bandas cromosómicas 1p36, 3p21, 5q13, 6p21, 9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12 y 22q<sup>8</sup>. A pesar de su naturaleza genéticamente compleja, los datos disponibles indican que los reordenamientos variantes no confieren ningún impacto fenotípico o pronóstico específico en comparación con la LMC con un cromosoma Ph estándar.

En la mayoría de los casos, el t (9; 22), o una variante del mismo, es la única anomalía cromosómica durante la fase crónica de la enfermedad, mientras que los cambios genéticos adicionales son demostrables en 60-80% de los casos en crisis blástica<sup>8</sup>. Las aberraciones cromosómicas secundarias son claramente no aleatorias, siendo las anomalías cromosómicas más comunes +8 (34% de los casos con cambios adicionales), + Ph (30%), i (17q) (20%), +19 (13%), -Y (8% de los hombres), +21 (7%), +17 (5%) y monosomía 7 (5%). No parece haber diferencias claras en cuanto al tipo y prevalencia de aberraciones adicionales entre LMC con t (9; 22) estándar y LMC con variantes, a excepción de frecuencias ligeramente más bajas de los cambios más comunes en este último grupo<sup>8</sup>.

Este tipo de leucemia representa entre el 15-20% de todas las leucemias, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 000 adultos<sup>9</sup>. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con LMC son asintomáticos al momento del diagnóstico; con una esperanza de vida del 39% en comparación con la población de adultos sanos. Se ha descrito la asociación con la anomalía cromosómica Ph, que crea un gen anormal llamado BCR/ABL; encargado de la codificación de la proteína anormal Tirocina Kinasa, que se cree conlleva al crecimiento y desarrollo de células de leucemia.

Estudios recientes, se han orientado a la identificación de la estructura molecular de la anomalía cromosómica y variaciones como una método para

el desarrollo de nuevos tratamientos de ataque para la LMC<sup>10-12</sup>. El cromosoma Filadelfia se detecta mediante cariotipo en alrededor del 90% de los pacientes con LMC, pero del 5 al 10% puede tener variantes. Los cromosomas Filadelfia variantes se caracterizan por la participación de otro cromosoma además del cromosoma 9 o 22. Puede ser un tipo simple de variante cuando se trata de otro cromosoma, o complejo, en el que dos o más cromosomas participan en la translocación. Pocos estudios informaron la incidencia de cromosomas Filadelfia variantes o los puntos de corte implicados entre los pacientes LMC<sup>11,12</sup>.

En Ecuador, se ha reportado que el cáncer relacionado al sistema hematopoyético corresponde al 46.8% de cáncer infantil (individuos de 0-14 años), según datos obtenidos de la Sociedad Ecuatoriana de Lucha contra el Cáncer (SOLCA)<sup>13</sup>. Continuando, la LMC se ha reportado con mayor frecuencia en poblaciones de adultos, siendo rara en niños. Sin embargo, no existen datos epidemiológicos en Ecuador sobre LMC que indiquen el estado actual de la enfermedad en la población, a su vez no se han generado reportes sobre la presencia de la anomalía del cromosoma Filadelfia en la población.

## **1.2. Descripción del problema**

El cromosoma Filadelfia fue la primera anomalía cromosómica asociada con una enfermedad maligna específica en humanos: la leucemia mieloide crónica; siendo el resultado de una translocación recíproca, t (9;22)(q34;q11), que da lugar a la formación del gen híbrido BCR-ABL en el cromosoma Ph<sup>14</sup>. La enfermedad presenta tres fases: crónica, acelerada y blástica. Cada una de estas fases difiere en su tiempo de duración, presentación clínica y respuesta al tratamiento. Tanto la fase acelerada, como la fase blástica son consideradas fases avanzadas, y el 15 % de los pacientes con LMC se encontrarán en una de estas fases en el momento de ser diagnosticados<sup>9</sup>.

Estudios recientes se han empleado métodos moleculares para la identificación de estructuras adecuadas para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LMC sobretodo en etapas tempranas<sup>3</sup>. Para ello, se requiere la conocer la frecuencia y la expresión molecular de este tipo de patología. No obstante, a pesar del auge en investigación sobre el gen híbrido BCR-ABL en los pacientes LMC, no ha sido reportado con qué frecuencia aparecen los diferentes tipos de transcritos que lo caracterizan<sup>14</sup>.

La identificación temprana de los tipos de transcritos BCR-ABL ha demostrado tener gran impacto en la respuesta al tratamiento, siendo útil para la elección oportuna del mismo; con la finalidad de llegar a remisión completa en menor tiempo. Por tal motivo, este estudio busca dar respuesta a la pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia del cromosoma Filadelfia positivo en pacientes con LMC tratado en SOLCA durante el periodo de estudio?

### **1.3. Justificación**

Se ha descrito el impacto que tiene la expresión de la anomalía Ph en pacientes con LMC. En el país, se han reportado un cantidad considerable de casos de LMC<sup>15</sup>, lo que representa una prioridad para el Sistema de Salud Nacional. No obstante, no se cuenta con información propia de la población que oriente sobre la situación actual y el estado naturales de estos pacientes. Hasta hace poco tiempo, la realización de estudios de citogenética y biología molecular han sido limitados por diversos factores como recursos humanos, económicos, infraestructura, entre otros. Sin embargo, en los últimos años se ha tomado una mayor atención a esta área de diagnóstico en medicina.

Por tanto, este estudio busca obtener información propia de la población a partir de historiales clínicos y resultados de estudios moleculares en relación a la expresión de la expresión de la anomalía Ph en pacientes con LMC. Estos datos, representa una información base que puede contribuir al desarrollo de



futuras investigaciones a mayor escala, que a su vez generen datos adecuados para el desarrollo de planes de prevención promoción y tratamiento de estos pacientes.

#### **1.4. Objetivos generales y específicos**

##### **1.4.1. Objetivo general**

- Determinar la prevalencia del cromosoma Ph en pacientes con LMC en el período 2006-2016.

##### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Establecer la frecuencia del cromosoma Ph positivo en pacientes con LMC.
- Determinar las características clínicas, histopatológicas en los pacientes diagnosticados con LMC - Ph (+).
- Determinar la relación entre las características de la enfermedad y el cromosoma Ph positivo.

#### **1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación**

En los pacientes con LMC tratados en SOLCA–Guayaquil, hay una prevalencia del cromosoma Philadelphia por encima del 90%.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEORICO**

### **2.1. Cromosoma Philadelphia**

El cromosoma Ph fue detectado originalmente por los trabajadores en Filadelfia como un cromosoma anormalmente corto del grupo G en el análisis de metafases de médula ósea de pacientes con LMC<sup>16</sup>. Tiene la distinción de ser la primera anomalía genética que se asocia con un cáncer humano.

Posteriormente, los avances en las técnicas de bandas cromosómicas demostraron que el cromosoma Ph era el resultado de una translocación equilibrada entre los cromosomas 9 y 22, denotada t (9; 22) (q34.1; q11.21), donde el cromosoma 22 derivado es significativamente más pequeño<sup>17</sup>. El cromosoma Ph está presente en células hematopoyéticas de pacientes con LMC pero no en tejidos no hematopoyéticos, incluidos los fibroblastos de médula ósea<sup>18</sup>, por lo tanto, el cromosoma Ph se adquiere y no se hereda a través de la línea germinal.

#### **2.1.1. Nomenclatura**

Una nomenclatura generalmente aceptada se usa para distinguir los genes translocados y los productos génicos. Los genes humanos se designan con cursivas en mayúscula (como en el gen BCR-ABL1 con BCR-ABL en cursiva), mientras que las proteínas humanas se designan con letras mayúsculas, sin el uso de cursivas (como en la proteína BCR-ABL1 sin cursivas). Las proteínas también se pueden designar con el prefijo "p" seguido del peso molecular en kilodaltons seguido del nombre del gen añadido como un superíndice (como en la proteína p210 BCR-ABL).

#### **2.1.2. Estructura del cromosoma Filadelfia**

La estructura del cromosoma Ph fue establecida por estudios iniciales. Se ha demostrado la translocación del gen ABL1 (también conocido como c-ABL) en el cromosoma 9q34 al cromosoma Ph<sup>19</sup>, y el posterior descubrimiento de

puntos de corte cerca del extremo 5' de ABL1 gen en células leucémicas de pacientes con LMC<sup>20</sup>. El gen ABL1 había sido identificado previamente como el homólogo celular del gen transformante del virus de la leucemia murina Abelson<sup>21</sup>, un retrovirus de transformación aguda que induce la leucemia B-linfoide en ratones<sup>22</sup>. Este gen en el cromosoma 9 tiene 11 exones con 2 primeros exones 5' alternativos, y un primer intrón muy grande de más de 250 kilobases (kb). El gen ABL1 codifica una proteína-tirosina quinasa no receptora, c-ABL.

Las secuencias de ADN inmediatamente 5' del gen ABL1 en el cromosoma Ph se derivaron de las secuencias del cromosoma 22 y las sondas de ADN de una pequeña región del cromosoma 22 detectaron reordenamientos genómicos mediante análisis Southern del ADN genómico en prácticamente todas las muestras de LMC<sup>23</sup>. Este locus en el cromosoma 22 se denominó región de clúster de punto de interrupción o BCR.

La caracterización posterior de este locus demostró que la región BCR estaba en el medio de un gran gen codificador de proteínas de 25 exones ahora denominado gen BCR (también llamado PHL en algunos informes iniciales). Cinco pequeños exones se identificaron inicialmente en la región BCR y se denominaron exones b1 a b5; ahora se sabe que son los exones 12 a 16 de la región del grupo de punto de corte principal (M-BCR). El producto del gen BCR es una fosfoproteína citoplásmica de 160 kilodalton indicada como BCR<sup>24</sup>.

Dependiendo de la ubicación del punto de corte dentro de la región BCR principal, la consecuencia de la translocación t(9; 22) en LMC es fusionar los primeros 13 o 14 exones del gen BCR cadena arriba del segundo exón del gen ABL1, con el punto de corte en el cromosoma 9 cae en la gran región del primer intrón. Los dos genes de fusión alternativos se describen tradicionalmente de acuerdo con la nomenclatura del exón BCR original como

fusiones b2a2 y b3a2 o mediante la nomenclatura posterior como e13a2 o e14a2, respectivamente. La transcripción del gen de fusión seguido por corte y empalme de ARN conduce a la generación de un nuevo ARNm de 8,8 kb de fusión BCR-ABL1 que codifica una proteína de fusión de 210 kilodaltons designada p210 BCR-ABL1 o p210 BCR-ABL1<sup>24</sup>. El producto proteico de la fusión b3a2 es 25 aminoácidos más largo que el producto b2a2 debido a la inclusión del exón b3.

### **2.1.3. Distintas formas de BCR-ABL1 de puntos de corte alternativos del cromosoma 22**

Varios años después de la descripción de BCR-ABL1 en pacientes con LMC, se descubrió que la mayoría de los pacientes pediátricos y adultos con B-ALL Ph-positiva tenían puntos de corte en el cromosoma 22 dentro del primer intrón grande del gen BCR; en lugar de la región BCR clásica, que conduce a la formación de un gen de fusión BCR-ABL1 más pequeño que consiste en el primer exón de BCR fusionado aguas arriba del exón 2 de ABL1 (e1a2)<sup>25</sup>. La región BCR en CML se renombró como la principal o M-BCR, mientras que los primeros puntos de interrupción del intrón se designaron menor o m-BCR.

Esta fusión genera una proteína de 190 kD de tamaño, p190 BCR-ABL1 (también referido como p185 en algunas referencias) que contiene BCR primera secuencia exón-codificada fusionada a la misma cantidad de ABL1 encontrada en p210<sup>26</sup>. Se ha descrito una tercera región menor de BCR (mu-BCR) en el cromosoma 22 que produce la fusión del exón 19 de BCR al exón 2 de ABL1 (e19a2), lo que lleva a la generación de una forma p230 de BCR-ABL1<sup>27</sup>.

Como tal, hay tres variantes comunes de BCR-ABL1:

- p210 BCR-ABL1: Creado por la fusión del gen ABL1 en a2 con un punto de corte en la región principal de BCR en e13 o e14 para producir un

transcrito e13a2 o e14a2 que se traduce en una proteína de 210 kilodalton. Esta variante está presente en la mayoría de los pacientes con LMC y en un tercio de aquellos con leucemia linfoblástica aguda con células B Ph-positivas (LLA de células B + B).

- p190 BCR-ABL1: Creado por la fusión del gen ABL1 en a2 con un punto de corte en la región BCR menor en e1 para producir un transcrito e1a2 que se traduce en una proteína de 190 kilodalton. Esta variante está presente en dos tercios de aquellos con LLA de células B + y una minoría de pacientes con LMC.
- p230 BCR-ABL1: Creado por la fusión del gen ABL1 en a2 con un punto de corte en la región mu BCR en e19 para producir un transcrito e19a2 que se traduce en una proteína de 230 kilodalton. Esta variante se observa en algunos pacientes con leucemia neutrofílica crónica.

Además de estas formas variantes más comunes, se han descrito pacientes raros con fusión del exón 1 de BCR o exón b2 al exón 3 de ABL (e1a3 y b2a3) y exón 2 de BCR al exón 2 de ABL1 (e6a2), donde se pronostican ambos mRNA de fusión tener un marco de lectura traslacional intacto<sup>24</sup>.

## **2.2. Leucemia Mieloide Crónica**

La leucemia mieloide crónica (LMC, también conocida como leucemia mielocítica crónica, mieloide crónica o granulocítica crónica) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la producción desregulada y la proliferación descontrolada de granulocitos maduros y en maduración con una diferenciación bastante normal<sup>28</sup>. La LMC está asociada con la fusión de dos genes: BCR (en el cromosoma 22) y ABL1 (en el cromosoma 9) que da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1. Esta fusión anormal típicamente resulta de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t (9; 22) (q34; q11), que da lugar a un cromosoma anormal 22 llamado cromosoma Filadelfia

(Ph). Es este cromosoma 22 derivado el que alberga el gen de fusión BCR-ABL1.

El gen de fusión BCR-ABL1 da como resultado la formación de un producto génico único, la proteína de fusión BCR-ABL1. Este producto proteico incluye un dominio enzimático del ABL1 normal con actividad catalítica de tirosina quinasa, pero en relación con ABL1, cuya actividad de quinasa está estrechamente regulada. El sello distintivo clínico de la LMC es la producción incontrolada de granulocitos maduros y en maduración, predominantemente neutrófilos, pero también basófilos y eosinófilos.

En ausencia de tratamiento, la LMC tiene un curso clínico trifásico o bifásico a medida que progresa de una fase crónica a una fase acelerada y a una crisis terminal de explosión. Algunas veces pasa de una fase crónica directamente a una crisis blástica, particularmente cuando la fase de explosión es linfóide, debido a la fusión con una porción de BCR. Es esta tirosina quinasa desregulada la que está implicada en la patogénesis de la LMC.

LMC representa aproximadamente del 15 al 20% de las leucemias en adultos<sup>4</sup>. Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100,000, con un ligero predominio masculino. La mediana de la edad de presentación es de aproximadamente 50 años para los pacientes incluidos en estudios clínicos, pero la edad media real de los datos de registro del cáncer puede ser 10 años mayor. La exposición a la radiación ionizante es el único factor de riesgo conocido<sup>28</sup>.

Si bien no existe una disposición familiar conocida para LMC, se han descrito familias raras en las que múltiples miembros desarrollan patologías mieloproliferativas, incluida LMC. Los estudios de estas familias sugieren la presencia de una mutación autosómica dominante que puede predisponer a la

adquisición de una mutación somática secundaria, como la translocación del cromosoma Ph o la mutación JAK2. Se desconoce si las variantes genéticas específicas predisponen a las personas de la población general a desarrollar LMC. Sin embargo, un estudio de asociación de genoma completo de cohortes coreanas y europeas sugirió que las personas con variantes genéticas en dos loci cromosómicos, 6q25.1 y 17p11.1, pueden tener más probabilidades de desarrollar CML<sup>28</sup>.

Clínicamente, se caracteriza por un curso clínico trifásico o bifásico: una fase crónica, que está presente en el momento del diagnóstico en aproximadamente el 85% de los pacientes. Una fase acelerada, en la cual la diferenciación de neutrófilos se deteriora progresivamente y los recuentos de leucocitos son más difíciles de controlar con el tratamiento; y crisis blástica, una afección que se asemeja a la leucemia aguda en la que los blastos mieloides o linfoides proliferan sin control.

Los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico de LMC varían entre las series informadas y también dependen de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Entre el 20 y el 50% de los pacientes son asintomáticos y se sospecha que la enfermedad se debe a análisis de sangre de rutina<sup>29</sup>. Entre los pacientes sintomáticos, síntomas sistémicos como fatiga (34%), malestar general (3%), pérdida de peso (20%), sudoración excesiva (15%), plenitud abdominal (15%) y episodios hemorrágicos debido a disfunción plaquetaria (21%) son comunes<sup>30</sup>.

El dolor abdominal y la incomodidad pueden incluir dolor en el cuadrante superior izquierdo (a veces referido al hombro izquierdo) y saciedad temprana, debido al agrandamiento del bazo con o sin periesplenitis y/o infarto esplénico. La ternura sobre el esternón inferior, debido a la expansión de la médula ósea, a veces se observa. La artritis gotosa aguda también puede presentarse en este momento, debido a la sobreproducción de ácido úrico.

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño de la investigación**

#### **3.1.1. Tipo de investigación**

Estudio observacional, retrospectivo y transversal, que tiene como finalidad determinar la prevalencia del cromosoma Ph en pacientes con LMC en individuos tratados en SOLCA. Se tomaron para este estudio los casos reportados durante el período 2006-2016.

#### **3.1.2. Lugar**

El estudio se llevó a cabo en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, SOLCA de la Ciudad de Guayaquil, que es el centro de referencia nacional en abordaje y tratamiento de patologías onco-hematológicas. Por tanto, acoge la mayor cantidad de pacientes con tales enfermedades.

### **3.2. Población y muestra**

**Población:** Pacientes con LMC atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital SOLCA en el período 2006-2016.

**Muestra:** todos los pacientes de universo que cumplan los criterios de inclusión.

#### **3.2.1. Criterios de inclusión**

- Individuos con historia clínica completa.
- Individuos con pruebas moleculares reportadas sobre expresión de anomalía del cromosoma Ph.

#### **3.2.2. Criterios de exclusión**

- Individuos con otros tipos de cánceres asociados.



### **3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación**

Se procedió a la revisión de historiales clínicos de los pacientes identificados como posibles candidatos por el departamento de estadística de la unidad hospitalaria. Se seleccionó a los participantes de estudio según los criterios expuestos previamente, a quienes se aplicó una ficha clínica de recolección de datos; por ser una herramienta fácil de aplicar y los beneficios que otorga para la recolección de la misma (Anexo 2).

Las variables obtenidas incluyeron: edad, sexo, manifestaciones clínicas como fiebre, esplenomegalia, presencia de masa abdominal, parámetros de laboratorio expresados como anemia, leucocitosis o trombocitopenia, resultados de estudio citogenético y transcritos moleculares. Además del estado de supervivencia de los pacientes al momento del desarrollo del estudio.

Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos de Excel y se analizaron con el Software estadístico SPSS aplicando métodos de correlación para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

### 3.4. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTOS DE MEDICION	ESTADISTICA
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Conjunto de Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres en pacientes con LMC	Masculino Femenino	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento en año en pacientes con LMC	15 a 35 años. 36 a 55 años 56 a 75 años >75 años	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Lugar de Residencia Habitual	Lugar en que la persona ha vivido de forma ininterrumpida durante la mayor parte del tiempo en un plazo de los últimos 12 meses	Lugar en que la persona ha vivido de forma ininterrumpida durante la mayor parte del tiempo en un plazo de los últimos 12 meses pacientes con LMC	-Urbano -Rural	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

Alcohol	Bebida que contenga cierta cantidad de etanol	Pacientes con LMC que ingieren bebidas alcohólicas	-Frecuente -Ocasional -No	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Tabaco	Cilindro hecho con hojas de tabaco secas que se fuma al quemar un extremo	Pacientes con LMC que fuman	-Frecuente -Ocasional -No	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Estudio citogenético	Detección realizada por el método de bandeo GTG, sobre las metafases analizadas	Alteración entre la sub-banda 1 de la banda 4 en la región 3 del brazo largo (q) del cromosoma 9 donde se localiza el oncogén ABL1 y la sub-banda 2, de la banda 1 en la región 1 del brazo largo (q) del cromosoma 22, donde se localiza el BCR	-Positivo -Negativo	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Transcritos BCR-ABL	El oncogén de fusión BCR-ABL traduce la proteína quimérica p210 que constituye 2 variables: b2a2 y b3a2	El oncogén de fusión BCR-ABL traduce la proteína quimérica que constituye 2 variables: p210 y p190	-P210 -P190	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

Características clínica	Manifestaciones clínicas presentada en proceso patológico	Manifestaciones clínicas presentada en proceso patológico en pacientes con LMC	SI o NO -Masa abdominal - Esplenomegalia -Fiebre -Pérdida de peso -Anemia	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Parámetros de laboratorio	Medidas objetivas de laboratorio	Medidas objetivas de laboratorio en pacientes con LMC	-Leucocitosis - Trombocitopenia	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Estado de supervivencia	Estado vital actual en que se encuentra el paciente	Estado vital actual en que se encuentra el paciente con LMC	-Vivo -Muerto -Desconocido	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

---

### 3.5. Cronograma

Actividad	Responsable	MESES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Elaboración de ficha técnica.	Kevin Guamán	X	X	X									
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Kevin Guamán				X	X							
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Kevin Guamán				X	X							
4. Elaboración de anteproyecto.	Kevin Guamán						X	X					
5. Entrega del primer borrador	Kevin Guamán							X					
6. Aprobación del anteproyecto.	Kevin Guamán							X					
7. Recolección de datos.	Kevin Guamán				X	X	X	X	X				
8. Procesamiento de datos.	Kevin Guamán								X	X			
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Kevin Guamán								X	X	X	X	
10. Entrega final de tesis.	Kevin Guamán											X	X
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Kevin Guamán												X
12. Sustentación de tesis.	Kevin Guamán												X

### **3.6. Aspectos éticos y legales**

El estudio fue aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y el Departamento de Docencia de SOLCA (Anexo1). Los datos obtenidos se manejaron con estricta confidencialidad y se asignaron códigos numéricos que aseguren la privacidad de los pacientes.

Toda la información fue transcrita a fichas clínicas previa aprobación del encargado de área estadística y médicos tratantes. Se debe aclarar que el procedimiento de este estudio no representó ningún riesgo para los pacientes seleccionados, ya que los datos para el estudio se tomaron de las historias clínicas, por lo que tampoco se realizó consentimiento informado a los pacientes. No obstante, la información obtenida generará líneas bases para un abordaje adecuado.

#### **Marco legal**

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados que se detalla en los artículos 350 Constitución de la República del Ecuador y Artículo 8 inciso f, Artículo 12 inciso d y Artículo 138 Ley Orgánica de Educación Superior.<sup>31,32</sup>. Los cuales indica el requerimiento de la inclusión y necesidad de a investigación científica dentro de la formación académica superior.

## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1. Análisis de resultados

De la población total de estudio, la muestra se conformó por 181 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica en la investigación, a los cuales se aplicó la ficha clínica y se obtuvo los siguientes resultados.

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	82	45,3
Femenino	99	54,7
Total	181	100,0
<b>Grupo etáreo</b>		
15 a 35 años	11	6,1
36 a 55 años	74	40,9
56 a 75 años	77	42,5
>75 años	19	10,4
Total	181	100,0
<b>Edad al momento del diagnóstico</b>		
15 a 35 años	16	8,8
36 a 45 años	114	63,0
46 a 65 años	42	23,2
> 65 años	9	5,0
Total	181	100,0
<b>Consumo de alcohol</b>		
Frecuente	21	11,6
Ocasional	72	39,8
No consume	88	48,6
Total	181	100,0
<b>Consumo de tabaco</b>		
Si	42	23,2
No	139	76,8
Total	161	100,0
<b>Lugar de residencia</b>		
Rural	85	47,0
Urbano	96	53,0
Total	181	100,0

En la tabla 1 se expone las características generales de los participantes del estudio. Se evidencia que la LMC es más frecuente en el sexo femenino (54,7%) en esta cohorte de estudio. Siendo el grupo etáreo más común de 56 a 75 años (42,5%), seguido de cerca por el grupo de 36 a 55 años. Además, se observa una poca frecuencia de hábitos de riesgo.

#### 4.1.1. Prevalencia de Cromosoma Ph en pacientes con Leucemia mieloide crónica del estudio

**Tabla 2. Prevalencia de cromosoma Ph en la población de estudio**

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
<b>Cromosoma Ph</b>		
Positivo	114	63,0
Negativo	67	37,0
Total	181	100,0

Al realizar el análisis de la frecuencia de la expresión del cromosoma Ph en la población de estudio se corroboró que el 63,0% de los participantes reportaron un resultado positivo. Que a pesar de no corresponderse con los reportes de la literatura; continúa siendo común estas características en la mayor parte de los individuos con LMC.

#### 4.1.2. Manifestaciones clínicas e histopatológicas de pacientes con Leucemia mieloide crónica

El análisis de las características clínicas evidencia que la fiebre (90.6%), esplenomegalia (85.6%) y pérdida de peso (87.6%) fueron síntomas que se presentaron con frecuencia en la población de estudio, como se detalla en la Figura 1. Además, se expone la frecuencia en que se presentan las variantes moleculares del cromosoma Ph en tabla 3.



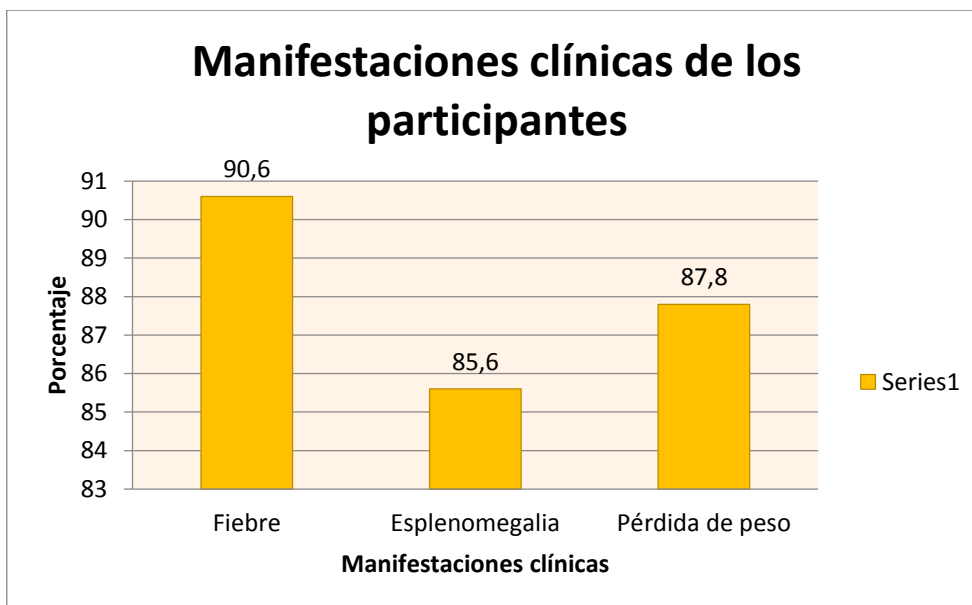


Figura 1. Manifestaciones clínicas de los participantes

**Tabla 3. Variantes moleculares de Ph de los participantes de estudio**

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
<b>Variantes moleculares de Ph</b>		
P210	115	63,5
P190	2	1,1
No identificado	64	35,4
Total	181	100,0

De igual forma, al describir la presencia de alteraciones en los valores hematológicos se observa valores por debajo del límite inferior a las tres líneas hematológicas en los participantes. Datos que se exponen en la siguiente tabla.

**Tabla 4. Parámetros de laboratorio de participantes del estudio**

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)
<b>Anemia</b>		
Si	162	89,5
No	19	10,5
Total	181	100,0
<b>Leucocitosis</b>		
Si	165	91,2

No	16	8,8
Total	181	100,0
<b>Trombocitosis</b>		
Si	122	67,4
No	59	32,6
Total	181	100,0

#### 4.1.3. Relación entre las variables más frecuentes del estudio vs expresión el Cromosoma Ph.

Finalmente, se empleó el método estadístico Chi cuadrado para el describir la relación entre las variables más prevalentes del estudio y la expresión del cromosoma Ph en pacientes con LMC. Se evidencia que no existe una relación significativa entre las misma; con excepción de la variable “Alcohol” que muestra un valor de significancia menor al valor P (<0.05). El detalle se informa en las tablas a continuación:

**Tabla 5. Relación hábitos de riesgo vs Cromosoma Ph**

		Cromosoma Ph			$\chi^2$
		Positivo	Negativo	Total	
<b>Alcohol</b>	<b>Frecuente</b>	9	12	21	0,047
	<b>Otros*</b>	108	52	160	
<b>Total</b>		117	28	181	
<b>Tabaco</b>	<b>Si</b>	29	13	42	0,618
	<b>No</b>	88	51	139	
<b>Total</b>		117	64	181	

\*Otros: ocasional y no consumo

**Tabla 6. Relación manifestaciones clínicas vs Cromosoma Ph**

		Cromosoma Ph			X <sup>2</sup>
		Positivo	Negativo	Total	
Fiebre	Si	105	59	164	0,785
	No	12	5	17	
Total		117	64	181	
Esplenomegalia	Si	102	53	117	0,562
	No	15	11	64	
Total		117	26	181	
Pérdida de peso	Si	105	54	159	0,412
	No	12	10	22	
Total		117	64	181	

**Tabla 7. Relación parámetros de laboratorio vs Cromosoma Ph**

		Cromosoma Ph			X <sup>2</sup>
		Positivo	Negativo	Total	
Anemia	Si	104	58	162	0,911
	No	13	6	19	
Total		117	64	181	
Leucocitosis	Si	108	57	165	0,644
	No	9	7	16	
Total		117	64	181	
Trombocitosis	Si	78	44	122	0,904
	No	39	20	59	
Total		117	64	181	

## 4.2. Discusión de resultados

La translocación Ph positiva (9; 22) (q34; q11) está presente en aproximadamente el 90% de los pacientes con LMC con enfermedad de fase crónica. Sin embargo, solo el 5-8% de los pacientes demuestran variantes complejas del cromosoma Ph, en las que participa un tercer cromosoma, además del cromosoma 9 o 22<sup>1</sup>. Este cromosoma, conocido como el cromosoma Filadelfia, es responsable de la producción de un gen de fusión de proteína BCR-ABL que posee actividad de proteína quinasa. El gen BCR-ABL interfiere con los glóbulos blancos, lo que consecuentemente interrumpe la respuesta inmune del cuerpo.

Se ha reconocido, solo un pequeño número de casos previos con variantes de complejos de reordamientos<sup>33</sup>. Aguayo et al., informó que los individuos de 55-60 años de edad tenían más probabilidades de verse afectados por la LMC, sin embargo, todos los grupos de edad, incluidos los bebés, también pueden verse afectados (10% de los casos)<sup>34</sup>. Faderel et al. reporta que el 15% de los adultos y el 12-30% de los pacientes mayores (> 60 años) también se vieron afectados por la LMC<sup>29</sup>. En este estudio, se evidenció que el rango de edad más frecuente fue de 56 a 75 años, lo que sigue las tendencias descritas en la literatura con una predominancia en el sexo femenino.

Se ha indicado que la presencia de la anomalía Ph en pacientes con LMC es del 90% aproximadamente<sup>35-37</sup>. En este estudio, se evidenció una prevalencia del 63.0%, que puede deberse a que un porcentaje considerable de pacientes no tiene acceso o este es poco a pruebas moleculares; así como la falta de reporte y descripción en bases de datos del tema.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas de los pacientes con LMC son inciertas, puesto que no se han establecidos cuadros clínicos característicos. Sin embargo, se reconoce que esta anomalía constituye un indicio para el desarrollo de nueva terapias farmacológicas con un objetivo terapéutico más

preciso en estos pacientes<sup>38,39</sup>. No obstante, la presentación clínica de los pacientes con LMC con variantes del cromosoma Ph es indistinguible de la de los pacientes con la translocación clásica. Además, varios informes han encontrado que los pacientes con variante cromosómica Filadelfia tienden a tener un pronóstico similar a aquellos con la translocación clásica de Filadelfia cuando reciben tratamiento con imatinib<sup>40</sup>.

Finalmente, se realiza un análisis de relación de variables más frecuentes en el que se corrobora una asociación significativa entre Cromosoma Ph y el consumo de alcohol, al menos en esta cohorte de estudio. Sin embargo, se requiere de estudio a mayor escala que permitan definir con mayor certeza y objetividad el comportamiento e interacción de tales variables. En la literatura, se indica que Hubo una relación significativa entre la variante del cromosoma Filadelfia y la fase de la enfermedad<sup>41</sup>.

## **CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. Conclusión**

- Se evidencia una elevada frecuencia del cromosoma Ph en los participantes de estudio, lo que se corrobora en la literatura.
- La descripción de las manifestaciones clínicas indica que la pérdida de peso, esplenomegalia y fiebre son síntomas comunes en este tipo de pacientes. Además, se indicó que tienen a presentar parámetros de laboratorio por debajo de los valores límites inferiores.
- Se reporta una relación significativa entre la variable Alcohol y la presencia del cromosoma Ph en paciente con LMC que participaron en el estudio.

## **5.2. Recomendaciones**

- Se corrobora que a pesar de los protocolos aplicados, aún no se cuenta con datos suficiente que indiquen la situación actual de este tipo de pacientes; lo que conlleva a la necesidad de realizar investigaciones más profundas que permitan identificar factores que contribuyen a la LCM con cromosoma Ph.
- Se recomienda la realización de un estudio a gran escala que incluya investigación molecular que permitan identificar la presencia de cromosoma Ph en pacientes con LMC, así como las diversas variaciones que han sido reportadas en la literatura. Además, del establecimiento de una línea base epidemiológica para el desarrollo de planes de intervención, tratamiento y prevención en este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asif M, Hussain A, Malik A, Rasool M. Three-way complex variant translocation involving short arm chromosome (1;9;22)(p36;q34;q11) in a chronic myeloid leukemia patient. *Oncol Lett.* 2015;10(3):1728-30.
2. Tanaka K, Minamihissamatu M, Yagi S, Kyo T, Dohy H, Kamada N. Two step mechanism for formation of complex 9;22 chromosome translocation in chronic myelocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization. *Expo Oncol.* 2001;23:29-38.
3. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(10):1440-54.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* marzo de 2015;65(2):87-108.
5. ASCO. Leucemia - mieloide crónica - CML - en adultos: Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2010. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-mieloide-cr%C3%B3nica-cml-en-adultos/estad%C3%ADsticas>
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshik R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 [Internet]. World Health Organization. 2012. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Databases/larc-Cancerbases/Globocan-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1-0-2012>
7. Aguayo-Gonzalez A, Tuna-Aguilar EJ. Actual aspects of chronic myeloid leukemia. *Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr.* 2012;64(2):192-8.
8. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2002;107(2):76-94.
9. Morales C, Torres V, Valencia E, Ribón G, Manrique R. Leucemia Mieloide Crónica: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med.* 2010;24(1):97-108.



10. Gong Z, Zheng L, Tang Z, Chen Z, Wang W, Bai S, et al. Erratum to: Role of complexity of variant Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1239.
11. Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther.* 2007;29(11):2289-308.
12. Chauffaille M de LLF, Bandeira AC de A, da Silva ASG. Diversity of breakpoints of variant Philadelphia chromosomes in chronic myeloid leukemia in Brazilian patients. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2015;37(1):17-20.
13. Serrano V. Batalla contra la leucemia se libra a diario en Solca. *El Universo* [Internet]. 2005; Disponible en: <https://www.eluniverso.com/2005/06/18/0001/18/C22B179EF1A444178281D0CF878E8F00.html>
14. Amor-Vigil AM, González-Medina Y, Cayado-Gutiérrez N, Martínez-Antuña G. Frecuencia de los transcritos BCR-ABL en pacientes cubanos con leucemia mieloide crónica. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2012;28:428-34.
15. Solca. Registro Nacional de Tumores [Internet]. SOLCA. 2015. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/inicio/registro-nacional-de-tumores>
16. NOWELL PC. The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia. *Blut.* 1962;8:65-6.
17. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1973;243(5405):290-3.

18. Maniatis AK, Amsel S, Mitus WJ, Coleman N. Chromosome pattern of bone marrow fibroblasts in patients with chronic granulocytic leukaemia. *Nature*. 1969;222(5200):1278-9.
19. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300(5894):765-7.
20. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, et al. Localization of the c-ab1 oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1983;306(5940):239-42.
21. Goff SP, Gilboa E, Witte ON, Baltimore D. Structure of the Abelson murine leukemia virus genome and the homologous cellular gene: studies with cloned viral DNA. *Cell*. 1980;22(3):777-85.
22. Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res*. 1970;30(8):2213-22.
23. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-9.
24. Van Etten R. Molecular genetics of chronic myeloid leukemia [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia?search=cromosoma%20filadelfia&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H2&source=machineLearning&selectedTitle=1~74&display\\_rank=1#H2](https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia?search=cromosoma%20filadelfia&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H2&source=machineLearning&selectedTitle=1~74&display_rank=1#H2)
25. Clark SS, McLaughlin J, Timmons M, Pendergast AM, Ben-Neriah Y, Dow LW, et al. Expression of a distinctive BCR-ABL oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science*. 1988;239(4841 Pt 1):775-7.

26. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992;80(12):2983-90.
27. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood*. 1996;88(7):2410-4.
28. Van Etten R. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia [Internet]. UptoDate. 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cronica&source=search\\_result&selectedTitle=1~139&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cronica&source=search_result&selectedTitle=1~139&usage_type=default&display_rank=1#H1)
29. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
30. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997;96(1):111-6.
31. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en: [http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion\\_de\\_bolsillo.pdf](http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf)
32. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en: [http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137](http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137)
33. Babicka L, Zemanova Z, Pavlistova L, Brezinova J, Ransdorfova S, Houskova L, et al. Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;168(1):22-9.

34. Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordonez Y, Crespo-Solis E, Martinez-Baños D, Guadarrama-Beltran E, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinicoepidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clin Leuk*. 2008;2(4):261-6.
35. Buijs A, Terhal PA, Thunnissen PLM. Philadelphia chromosome of a constitutional  $\text{der}(22)\text{t}(\text{Y};22)(\text{q}11.2;\text{p}11)$  with a variant  $\text{t}(1;9;22)(\text{p}36;\text{q}34;\text{q}11)$  in a case of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;168(1):80-2.
36. Kawamoto S, Yamamoto K, Toyoda M, Yakushijin K, Matsuoka H, Minami H. Constitutional  $\text{t}(8;22)(\text{q}24;\text{q}11.2)$  that mimics the variant Burkitt-type translocation in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2017;105(2):226-9.
37. Allen-Proctor K, Ruckdeschel E, Naous R. A novel three-way Philadelphia Variant  $\text{t}(9;22;17)(\text{q}34;\text{q}11.2;\text{q}12)$  in chronic myeloid leukemia: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(2):300-1.
38. Asif M, Jamal MS, Khan AR, Naseer MI, Hussain A, Choudhry H, et al. A Novel Four-Way Complex Variant Translocation Involving Chromosome 46,XY, $\text{t}(4;9;19;22)(\text{q}25;\text{q}34;\text{p}13.3;\text{q}11.2)$  in a Chronic Myeloid Leukemia Patient. *Front Oncol*. 2016;6:124.
39. Asif M, Hussain A, Rasool M. A rare case of a three way complex variant positive Philadelphia translocation involving chromosome  $(9;11;22)(\text{q}34;\text{p}15;\text{q}11)$  in chronic myeloid leukemia: A case report. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1986-8.
40. Valencia A, Cervera J, Such E, Barragan E, Bolufer P, Fuster O, et al. Complex Variant  $\text{t}(9;22)$  Chromosome Translocations in Five Cases of Chronic Myeloid Leukemia. *Adv Hematol*. 2009;2009:187125.
41. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, Hosseini M. Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. *Blood Res*. 2018;53(1):49-52.

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE APROBACION DE HOSPITAL



Guayaquil, Marzo del 2017

Señor:  
Dr. Guido Panchana  
Jefe del Departamento de Docencia de SOLCA-Guayaquil

Yo, Kevin Joseph Guamán Aldaz con CC # 091934525-6, estudiante de quinto año de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, carrera Medicina. Solicito a usted autorización para el uso de historias clínicas de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (C92.1) atendidos en esta unidad hospitalaria, durante el periodo 2006 al 2016, con la finalidad de realizar mi tesis de Pregrado, requisito para obtener mi título de médico.

Con la seguridad de su gentil atención, agradezco de manera anticipada.

Atentamente

*Kevin Guaman A.*  
Kevin Guamán Aldaz  
CC # 091934525-6

*Dr. Guido Panchana*  
Jefe del Departamento de Docencia de SOLCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UEES  
UNIVERSIDAD ESPIRITO SANTO  
20/3/17

*Outrosdo Listado*  
Marzo 31 / 2017  
*Dra. Rina Emilio Brión*  
Coordinadora Médico  
Dpto. Gestión de la Información  
Productividad  
SOLCA

## ANEXO 2

### FICHA CLINICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### FICHA CLINICA

<b>EDAD</b>	
<b>SEXO</b>	
<b>RESIDENCIA</b>	
<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>	
PERDIDA DE PESO	
ESPLENOMEGALIA	
MASA ABDOMINAL	
FIEBRE	
ANEMIA	
LEUCOCITOSIS	
TROMBOCITOPENIA	
<b>HABITOS</b>	
ALCOHOL	
TABACO	
<b>ESTUDIO CITOGENETICO</b>	
POSITIVO	
NEGATIVO	
<b>TRANSCRITOS BCR-ABL</b>	
P210	
P190	
<b>ESTADO</b>	
VIVO	
MUERTO	

