

LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN A PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA INDICADORES DE CALIDAD Y SEGURIDAD

LA CALIDAD EN LA ATENCIÓN A PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.
INDICADORES DE CALIDAD Y SEGURIDAD

© 2014 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CALIDAD ASISTENCIAL

© 2014 SOCIEDAD ANDALUZA DE CALIDAD ASISTENCIAL

DEPÓSITO LEGAL: AS 03433-2014

COORDINADOR EDITORIAL: Víctor Reyes Alcázar

Este libro cuenta con el reconocimiento de:



Índice

Índice

Índice	9
Autores.....	13
Presentación.....	17
Metodología	21
¿Qué es la LMC? Definición y enfoque actual.....	25
Estudio inicial en el paciente con LMC y tipos de respuestas al tratamiento	28
Monitorización de la respuesta del tratamiento con ITCs.....	30
Tratamiento de primera línea	33
Tratamiento de segunda línea.....	34
Toxicidad de de inhibidores de la tirosin quinasa (ITCs)	36
Indicadores de Estructura	45
Indicadores de Procesos	55
Indicadores de Resultados	65
Glosario de abreviaturas	75
Referencias.....	79

Autores

Autores

(Por orden alfabético)

Antonio Jiménez Velasco

UGC Hematología y Hemoterapia. Biología Molecular. HRU de Málaga

Antonio Torres Olivera

Director. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía

Emilio Ignacio García

Presidente de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA).

José Antonio Marcos Rodríguez

FEA UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen Macarena. Responsable de la Farmacia Onco-Hematológica

José Manuel Puerta Puerta

FEA UGC Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y Clínico San Cecilio de Granada. Coordinador del Registro Andaluz de Leucemia Mieloide Crónica.

José Ramón Molina Hurtado

FEA UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Coordinador del Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GAMFIN).

Pilar López Garrido

FEA UGC Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen de las Nieves y Clínico San Cecilio de Granada. Coordinadora del Grupo Andaluz de Síndromes Mieloproliferativos Crónicos.

Víctor Reyes Alcázar

Responsable de Planificación Estratégica y Evaluación de Resultados. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento ni influir en su juicio profesional al respecto.

Patrocina: Bristol-Myers Squibb España

Este trabajo refleja las opiniones y hallazgos propios de los autores, y no necesariamente los de Bristol-Myers Squibb ni de ninguna de sus afiliadas, y se presenta como un servicio a los profesionales sanitarios.

Presentación

Presentación

La Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial, SADECA, es una sociedad científica que tiene como misión fomentar el conocimiento científico y la difusión de la cultura de mejora de la calidad y seguridad asistencial en todos los ámbitos de la asistencia sanitaria.

El objetivo del proyecto que aquí presentamos ha sido la construcción de una herramienta que permita monitorizar la calidad y seguridad de la atención a pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, enfermedad que requiere especial atención por su gravedad, el sufrimiento para pacientes y familiares, su prevalencia cada vez mayor así como el impacto económico debido al coste de su tratamiento.

Se trata de un proyecto colaborativo, fruto del conocimiento y experiencia de profesionales de prestigio en el campo de la Hematología y la Farmacología, con un riguroso soporte metodológico en las diferentes fases del proyecto de más de 10 meses de duración. Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración y el patrocinio de Bristol Myers Squibb. Nuestro más sincero agradecimiento a todos ellos.

La primera fase de nuestro objetivo está cumplida con la publicación de este documento. Ponemos ahora a disposición de instituciones y profesionales esta herramienta, con la finalidad de poder contribuir a mejorar los resultados en salud de sus pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

Emilio Ignacio García
Presidente de SECA

M^a Reyes Álvarez-Ossorio García de Soria
Presidenta de SADECA

Metodología

Metodología

Este proyecto, que se inició en enero de 2014, ha tenido una duración de 10 meses de trabajo, y en el mismo se han utilizado diferentes técnicas de investigación cualitativa en sesiones presenciales y trabajo online con el objetivo de generar una propuesta de indicadores de estructura, procesos y resultados que mejoren la atención al paciente con Leucemia Mieloide Crónica.

El **grupo nominal** combina las ventajas del trabajo individual con la riqueza de la discusión en grupo, evitando las presiones que éste puede ejercer sobre los sujetos, de forma que los participantes pueden manifestar sus opiniones libremente, sin sesgar las temáticas que se abordan una vez iniciado el debate. Los sujetos plasman, primero, sus ideas de manera individual e independiente sobre cartulinas y, seguidamente, se presentan al grupo, de forma no vinculada a la persona que la genera, para discutir las abiertamente.

La **discusión en grupo** facilita la interacción entre los participantes como método para lograr informaciones variadas sobre el tema en cuestión. Los coordinadores (expertos en metodología de calidad) facilitan que los participantes generen todo tipo de comentarios y describan sus experiencias sobre la cuestión a analizar: *la atención al paciente con LMC*. Una vez identificadas las ideas sobre las que existía un mayor consenso, se pidió a los expertos que ponderasen, según la relevancia, cada una de las ideas que habían surgido durante el debate.

La elección de los **participantes** fue un elemento clave a largo de todo el proyecto. Los sujetos participantes fueron elegidos si cumplían los siguientes criterios: [1] Profesionales con una amplia experiencia en el área asistencial de su competencia. [2] Profesionales de reconocido prestigio en sus ámbitos de trabajo. [3] Profesionales motivados, con aspectos relacionados con la mejora de la calidad.

Los expertos participantes en este proyecto fueron un total de 9, en concreto: 4 hematólogos hospitalarios, 1 farmacéutico hospitalario y 4 expertos en metodología de calidad.

Respecto al **análisis del discurso**, en cada una de las reuniones presenciales, surgió un listado de propuestas e ideas en el grupo para cada una de las preguntas planteadas. Para cada una de ellas, se tuvieron en cuenta las siguientes medidas:

[1] Espontaneidad (si una misma idea es espontáneamente sugerida por más de un experto o ideas coincidentes entre diferentes expertos). [2] Intensidad de la recomendación (priorización de las propuestas en una escala de 0 a 5 puntos). [3] Variabilidad de las ideas aportadas, (grado de heterogeneidad entre los valores otorgados por los expertos a la idea propuesta).

En base a los criterios descritos, el grupo de trabajo ha priorizado aquellos indicadores de estructura, procesos y resultados que mejoran la atención al paciente con Leucemia Mieloide Crónica.

LMC

¿Qué es la LMC? Definición y enfoque actual

La leucemia mieloide crónica (LMC), también conocida como leucemia mielógena o granulocítica crónica, se define como una enfermedad neoplásica hematológica maligna clonal de las células troncales pluripotentes (Goldman, 1997; Rector, Veillon, Schumacher, & Cotelingam, 1998; Sawyers, 1999) encuadrada según la última clasificación de la OMS de 2008 dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC).

Los pacientes diagnosticados de LMC presentan una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que conduce a la formación de un brazo largo claramente acortado de uno de los cromosomas del par 22, conocido como cromosoma Filadelfia (Ph), patognomónico de esta hemopatía. La repercusión molecular producto del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 es el oncogén *BCR-ABL1*, cuya actividad leucémica resultante, conduce a una notable expansión de las poblaciones de progenitores eritroides, granulocíticos y megacariocíticos, con una disminución de la sensibilidad de los progenitores a la regulación del proceso de hematopoyesis. (Goldman, 1997; Rector et al., 1998; Sawyers, 1999)

Su origen acontece en la célula germinal pluripotente hematopoyética muy indiferenciada, de forma común tanto a la serie mieloide (granulomonocítica, eritrocítica y plaquetaria) como a la linfoide. Recientes estudios, por uso combinado de identificación morfológica e inmunológica de las células con las técnicas de hibridación in situ, han demostrado que son portadores del cromosoma Ph y/o del gen de fusión BCR-ABL, todos los estadios madurativos de la granulopoyesis, la eritropoyesis y la megacariopoyesis, así como en células plasmáticas, linfocitos B o incluso algunos linfocitos T CD3+.

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Su reflejo, una intensa leucocitosis donde están representados todos los elementos madurativos de la granulopoyesis con inmadurez granulocítica, muy frecuentemente acompañada de esplenomegalia, y a menudo trombocitosis.

Desde el punto de vista evolutivo, la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado: un periodo de cronicidad comúnmente conocido como fase crónica (FC), cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; una fase final o crisis blástica (CB), periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. Esta CB está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase de aceleración (FA), con reflejo clínico de fase blástica pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea (M. Baccarani, Dreyling, & ESMO Guidelines Working Group, 2009).

	MDACC	CRITERIOS OMS	CRITERIOS ELN 2013 *
Criterios de Fase Acelerada al diagnóstico			
Blastos (MO o SP)	≥15%	10-19%	15-29%
Promielocitos + Blastos (MO o SP)	≥30%	-	> 30% (si el total de blastos es < 30%)
Basófilos	≥20%	≥20%	≥20%
Plaquetas (x10 ⁹)	≤ 100	≤ 100 o ≥1000	Trombopenia persistente ≤ 100, no relacionado con el tratamiento ITC.
Otros	Evolución clonal	Evolución clonal Esplenomegalia progresiva Mal control de la leucocitosis	Anomalías cromosómicas asociadas en la clona Ph+, ruta mayor, o durante el tratamiento.
	MDACC	CRITERIOS OMS	CRITERIOS ELN 2013 *
Criterios de Crisis Blástica al diagnóstico			
Blastos (MO o SP)	≥30% blastos (MO o SP)	≥20%	≥30%
Promielocitos + Blastos (SP)			
Promielocitos + Blastos (MO)			
Otros	Infiltración blástica extramedular	Infiltración blástica extramedular (ganglios, SNC u otros órganos). Grandes focos o grupos de blastos en la biopsia de MO.	Infiltración blástica extramedular, aparte del bazo.

* Criterios ELN 2013 (Michele Baccarani et al., 2013b)2013b

Desde el punto de vista de la epidemiología, la LMC es muy rara en la infancia, con escasa incidencia en las primeras décadas de la vida. Así mismo, solo un 5% de los casos son descritos en mayores de 70 años. Los diagnósticos ocurren más frecuentemente en varones que en mujeres, con una ratio de 1.3-1.8 casos por 100.000 varones, frente una ratio de 1 caso por 100.000 mujeres.

De forma general, se establece una incidencia de LMC de 1.5 casos por 100.000 habitantes/año (0,6-2 casos por 100.000 habitantes/año), tasa de incidencia con cierta variabilidad según los datos reportados por diferentes registros sanitarios. El Registro Andaluz de LMC (RALMC) estimó una tasa de incidencia acumulada entre los años 2005-2011 de 0.87 casos por 100.000 habitantes/año (tasa de incidencia ajustada a población europea estándar).

En términos de prevalencia, como el tiempo de supervivencia global de los pacientes con LMC es cada vez mayor gracias al tratamiento con los inhibidores de tirosin cinasa (ITC), la prevalencia de la enfermedad está aumentando (Björkholm et al., 2011). Este hecho hace que se estime un incremento de la prevalencia de pacientes con LMC en los países desarrollados en torno a un 10% por año (Storey, 2009).

Según estudios del Prof. Hasford, que estima una prevalencia en Europa en 2009 de 50.000 pacientes con LMC, asumiendo una población en 2050 de 500.000.000 de habitantes en el continente europeo, con una tasa de mortalidad fija del 2% y una tasa de incidencia constante, estima una prevalencia en el año 2050 por encima de 150.000 pacientes, si tasa de incidencia 1 caso/100.000 habitantes/año; rondando los 250.000 pacientes, si tasa de incidencia 1.5 casos/100.000 habitantes/año y rebasaría los 300.000 pacientes si se establece una tasa de incidencia de 2 casos/100.000 habitantes/año (Rohrbacher & Hasford, 2009).

Parece claro que el motivo principal del aumento de prevalencia de los casos de LMC es la introducción de los fármacos ITCs en el tratamiento de esta hemopatía, y su positiva influencia en el aumento de la esperanza, calidad de vida y supervivencia global de los pacientes con LMC, lo que justifica que toda información conocida acerca de la prevalencia de una enfermedad oncológica sea de máxima utilidad para la planificación sanitaria y la gestión de recursos.

Estudio inicial en el paciente con LMC y tipos de respuestas al tratamiento

Las pruebas que se deben realizar de inicio en un paciente con sospecha de LMC serían: (del Cañizo, 2010)

ESTUDIO INICIAL EN EL PACIENTE CON LMC		
Historia clínica y exploración física	Prestar especial atención a posibles visceromegalias, y anotar constantes vitales básicas del paciente.	Imprescindible
Hematimetría y recuento leucocitario diferencial	Imprescindible cuantificar el % de blastos, basófilos y eosinófilos en SP, para los estudios pronósticos.	Imprescindible
Bioquímica general	Incluidos Calcio y Fósforo, LDH...	Imprescindible
Fosfatasa alcalina granulocítica	Diagnóstico diferencial con otros SMPC y reacciones leucemoides.	No imprescindible
Aspirado de médula ósea	Muy importante cuantificar el % de blastos en MO.	Imprescindible
Biopsia de médula ósea	Valorar el grado de fibrosis e infiltración leucémica.	No imprescindible Sí recomendable
Análisis citogenético convencional	Valorar la presencia del cromosoma Ph y la posible existencia de alteraciones citogenéticas adicionales en la clona Ph + o -.	Imprescindible
Hibridación in situ fluorescente	Útil en los casos de no tener cariotipo del diagnóstico, presencia de translocaciones crípticas o casos de delección del cromosoma 9. Muestra de MO, SP o ambos.	No imprescindible Sí recomendado en los casos citados
Estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real RQ-PCR	Estudio cualitativo-cuantitativo del transcrito BCR-ABL, que permite comparar el nº de copias en cada momento. Importante para diagnóstico de transcritos atípicos.	Imprescindible

En el paciente tratado con un ITC, se definen tres tipos de respuestas: (Michele Baccarani et al., 2013)

Respuesta hematológica:

- Recuento de leucocitos < $10 \times 10^9/L$.
- Basófilos < 5%.
- Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario
- Recuento de plaquetas < a $450 \times 10^9/L$.
- Bazo no palpable.

Respuesta citogenética:

- Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ > 95%.
- Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%.
- Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%.

- Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%.
- Completa (RCC): metafases Ph+ 0%.

Respuesta molecular: (Cross, White, Müller, Saglio, & Hochhaus, 2012)

- Mayor (RMM): cociente de BCR-ABL respecto a ABL es $\leq 0,1\%$ en la escala internacional.
- El término tradicional de respuesta molecular completa (RMC), debe ser evitado y sustituido por el término *leucemia molecularmente indetectable*, especificando el número de copias de genes control de transcripción. Según este criterio, se define en la actualidad, respuesta molecular (RM) como:
 - Respuesta Molecular 4 (RM4): Cuando existen alguna de las siguientes condiciones:
 - *BCR-ABL1* expresado en escala internacional (IS) es detectable, con unos niveles $\leq 0.01\%$.
 - *BCR-ABL1* es indetectable y el número de copias de ABL1 estudiadas es ≥ 10.000 o el número de copias de GUSB estudiadas es ≥ 24.000 .
 - Respuesta Molecular 4.5 (RM4.5): Cuando existen alguna de las siguientes condiciones:
 - *BCR-ABL1* expresado en escala internacional (IS) es detectable, con unos niveles $\leq 0.0032\%$.
 - *BCR-ABL1* es indetectable y el número de copias de ABL1 estudiadas es ≥ 32.000 o el número de copias de GUSB estudiadas es ≥ 77.000 .
 - Respuesta Molecular 5 (RM5): Cuando existen alguna de las siguientes condiciones:
 - *BCR-ABL1* expresado en escala internacional (IS) es detectable, con unos niveles $\leq 0.001\%$.
 - *BCR-ABL1* es indetectable y el número de copias de ABL1 estudiadas es ≥ 100.000 o el número de copias de GUSB estudiadas es ≥ 240.000 .

Estos tipos de respuestas condicionan nuestra conducta a seguir en función de la consecución de las mismas en los tiempos establecidos, de modo que se definen:

Respuesta óptima: La respuesta se considera óptima cuando, basándonos en los resultados actualmente disponibles sobre la evolución de los pacientes con ese grado de respuesta, la supervivencia a largo plazo se considera que va a ser adecuada y no implica cambio en el tratamiento.

Signos de alarma, alerta o warnings: La presencia de estos signos indica que el ITC, administrado a la dosis convencional, podría no proporcionar una respuesta adecuada, lo que obliga a hacer un seguimiento más atento de lo habitual, comprometiendo a una mayor y más cuidadosa monitorización del paciente, pues éste se verá potencialmente beneficiado de un mejor tratamiento.

En las recientes guías del grupo European LeukemiNet (ELN) 2013, de la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2012 y NCCN en su versión v3.2014, **la situación de alarma, alerta o warnings, ha reemplazado a la antigua situación conocida como "respuesta subóptima"**, situación en que si bien el paciente podría seguir beneficiándose del tratamiento con el ITC a la dosis actual, a largo plazo es poco probable que el resultado sea tan favorable como sería de desear. Se trataba en realidad de una situación transitoria hacia una respuesta óptima o hacia el fracaso.

Fallo o fracaso: Implica que continuar administrando el fármaco a la dosis actual no es adecuado para el paciente, por lo que debe plantearse cambiar de tratamiento para limitar el riesgo de progresión.

Monitorización de la respuesta del tratamiento con ITCs

La introducción de Imatinib y de los inhibidores tirosín cinasa (ITCs) de segunda generación (Nilotinib y Dasatinib) y tercera generación (Ponatinib y Bosutinib*) en el arsenal terapéutico de la LMC, han cambiado radicalmente no sólo el tratamiento y pronóstico, sino también el seguimiento y monitorización de los pacientes con LMC.

Independiente de cuál sea el ITCs con el que iniciemos el tratamiento de un paciente con LMC en fase crónica, deberemos conseguir la respuesta hematológica, citogenética y molecular en determinados momentos del seguimiento. Esto nos permitirá establecer si la respuesta al ITCs es óptima o si el paciente presenta una resistencia o fracaso terapéutico que nos obligue a cambiar de ITCs.

En el momento del diagnóstico es importante establecer no sólo un correcto estudio morfológico y citogenético, también será imprescindible conocer el tipo de reordenamiento molecular *BCR-ABL1* que presenta el paciente. En más del 95% de los casos será del tipo b3-a2 o b2a2, pero en casi un 5% de pacientes el reordenamiento puede ser atípico y por lo tanto no detectado por técnicas convencionales de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *BCR-ABL1*. Si en el momento del diagnóstico no detectamos el tipo de transcrito, será imposible una correcta monitorización molecular de la respuesta al tratamiento. (Burmeister & Reinhardt, 2008)

Mediante la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) vamos a poder monitorizar los niveles de *BCR-ABL1* durante el tratamiento con ITCs. La RQ-PCR es actualmente el método que aporta una mayor sensibilidad en la detección de *BCR-ABL1*. Así, mientras que la citogenética convencional o cariotipo detecta células Philadelphia positivas con una sensibilidad del 5% (deben existir al menos 5 células positivas entre 100 negativas), la RQ-PCR puede detectar *BCR-ABL1* con una sensibilidad aproximada del 0,001% (1 molécula con *BCR-ABL1* positiva entre 100.000 moléculas negativas).

Como hemos comentado en el capítulo anterior, junto con un correcto diagnóstico, la monitorización del paciente a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento, mediante citogenética y RQ-PCR, nos informará si éste se encuentra en respuesta óptima, alarma o en fracaso al tratamiento con ITCs. En la tabla 1 se resumen los criterios de repuesta del grupo European LeukemiaNet en pacientes con LMC en fase crónica que inician tratamiento con ITCs en primera línea. En la tabla 2 se detallan los criterios de respuesta a los ITCs de segunda generación tras resistencia al tratamiento con Imatinib (Michele Baccarani et al., 2013b)2013b.

La correcta monitorización molecular de los pacientes con LMC tratados con ITCs exige, como primer requisito, que ésta se realice cada 3 meses hasta la obtención de la RMM, momento en el cual podremos aumentar el tiempo entre determinaciones cada 6 meses. Cuando se detecta un incremento en los niveles de *BCR-ABL1*, éste debe ser comprobado en otra determinación, y antes de realizar un cambio de tratamiento debemos asegurarnos de que el paciente tiene una buena adherencia terapéutica.

Son muchos los factores metodológicos que influyen en la correcta realización de la técnica de RQ-PCR para la determinación de los niveles de *BCR-ABL1*. Esto condiciona una gran variabilidad cuando comparamos los resultados de una misma muestra entre distintos laboratorios. Para disminuir esta variabilidad debemos exigir a nuestro laboratorio de referencia que los resultados del nivel de transcritos *BCR-ABL1* los exprese en escala internacional. Para ello, el laboratorio deberá estar acreditado y tener un factor de conversión que renovará cada 12 meses, o bien utilizar un método de detección que incorpore dicho factor de conversión. Esto será imprescindible para tomar decisiones terapéuticas en base a la monitorización molecular (Cross et al., 2012).

* Fármacos actualmente no comercializados en España

¿Cuándo realizar un estudio de mutaciones en los pacientes con LMC y tratamiento con ITCs?

Las mutaciones del dominio cinasa del gen ABL1 constituyen una de las causas fundamentales de resistencia al tratamiento con ITCs. La técnica de laboratorio recomendada para su detección es la secuenciación convencional (método Sanger).

Las causas actualmente recomendadas por el grupo de trabajo European LeukemiaNet para solicitar un estudio mutacional son las siguientes (Soverini et al., 2011).

En aquellos casos de pacientes diagnosticados en fase acelerada o crisis blástica de la enfermedad.

- En pacientes con fracaso terapéutico, según los criterios expuestos en las tablas 1 y 2.

Tabla 1

Monitorización y criterios de respuesta al tratamiento con ITCs en primera línea, independientemente del inhibidor empleado			
	ÓPTIMA	ALARMA	FALLO
Diagnóstico	NP	Alto Riesgo de Sokal o Hasford, o ACC/Ph+ (ruta mayor)	NP
3 meses	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ y/o Ph+ $\leq 35\%$	Ph+ 36-95% y/o BCR-ABL1 $> 10\%$	No RHC y/o Ph+ $> 95\%$
6 meses	BCR-ABL1 $< 1\%$ y/o Ph+ 0%	Ph+ 1-35% y/o BCR-ABL1 1-10%	Ph+ $> 35\%$ y/o BCR-ABL1 $> 10\%$
12 meses	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	BCR-ABL1 $> 0.1-1\%$	Ph+ $> 0\%$ y/o BCR-ABL1 $> 1\%$
En cualquier momento durante el seguimiento	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	ACC/Ph- (-7, or 7q-)	Pérdida de la RHC, RCC o RMM confirmada y con una determinación $\geq 1\%$ Mutaciones o ACC/Ph+

Tabla 2

Monitorización y criterios de respuesta a los ITCs de segunda generación tras fracaso terapéutico con Imatinib			
	ÓPTIMA	ALARMA	FALLO
Diagnóstico	NP	No RHC o pérdida de RHC. Falta de RC. Alto Riesgo de Sokal o Hasford	NP
3 meses	Ph+ $< 65\%$ y/o BCR-ABL1 $\leq 10\%$	Ph+ 65-95% y/o BCR-ABL1 $> 10\%$	No RHC y/o Ph+ $> 95\%$ o Nuevas Mutaciones
6 meses	Ph+ $< 35\%$ y/o BCR-ABL1 $\leq 10\%$	Ph+ 35-65%	Ph+ $> 65\%$ y/o BCR-ABL1 $> 10\%$ o Nuevas Mutaciones
12 meses	BCR-ABL1 $< 1\%$ y/o RCyC	BCR-ABL1 1-10% y/o Ph+ 1-35%	Ph+ $> 35\%$ y/o BCR-ABL1 $> 10\%$ o Nuevas Mutaciones
En cualquier momento durante el seguimiento	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	ACC/Ph- (-7, or 7q-) o BCR-ABL1 $> 0.1\%$	Pérdida de la RHC, RCC, RCP o RMM confirmada y una determinación $\geq 1\%$ ACC/Ph+ Nuevas Mutaciones

Abreviaturas (tablas 1 y 2): NP: no procede, ACC/Ph+: anomalías citogenéticas clonales en células Philadelphia positivas, Ruta Mayor hace referencia a las siguientes anomalías citogenéticas: (+8, +Ph, i(17), ider(22), +19), ACC/Ph-: anomalías citogenéticas clonales en células

Philadelphia negativas, RHC: respuesta hematológica completa, RC: respuesta citogenética, RCC: respuesta citogenética completa, RCP: respuesta citogenética parcial, RMM: respuesta molecular mayor.

Aclaraciones: Después del mes 12, si el paciente ha logrado una RMM, el seguimiento se puede realizar mediante RQ-PCR cada 3-6 meses, siendo sólo necesaria la citogenética de médula ósea en los siguientes casos: 1) si existe un fallo de tratamiento, 2) si el centro no dispone de la posibilidad de realizar RQ-PCR mediante un método que exprese los resultados en escala internacional aplicando un factor de conversión, o 3) si el paciente presenta citopenias sugerentes de la presencia de ACC/Ph-.

La RMM es óptima para el objetivo de supervivencia, pero niveles de respuesta molecular más profundos son requeridos antes de plantear una posible discontinuación de la terapia con ITCs.

El seguimiento molecular mediante RQ-PCR siempre se debe realizar en sangre periférica.

El estudio citogenético o cariotipo convencional siempre se debe realizar en médula ósea.

Tratamiento de primera línea

Las recientes recomendaciones publicadas por el grupo ELN en 2013, NCCN Clinical Practice Guidelines versión 3.2014 como la ESMO Clinical Practice Guidelines de 2012, mantienen al mismo nivel a los tres ITCs aprobados en la actualidad para el tratamiento de la LMC en primera línea y dejan a criterio del médico que trata al paciente la elección del que considere más adecuado, en función del estudio de comorbilidades.

Actualmente tenemos disponibles tres ITC para el tratamiento de primera línea en la LMC FC Ph+ aprobados por FDA y EMA: Imatinib 400 mgr/24h, Nilotinib 300 mgr/12h y Dasatinib 100 mgr/24h.

Existen ya evidencias científicas de los resultados de los ITCs de 2ª generación en primera línea de tratamiento, en términos de eficacia y tolerabilidad frente a Imatinib, resultados publicados en los ensayos clínicos ENESTnd y DASISION.

Con los datos disponibles en la actualidad, se debería establecer la consecución de la RM, cada vez más profunda y temprana, como el principal objetivo en los pacientes con LMC tratados con ITCs (teniendo en cuenta la individualización de cada uno de ellos) ya que alcanzar la RM de forma profunda y rápida se ha definido como un excelente factor pronóstico. Esto queda reflejado en el estudio del Dr. Hehlmann (CML-Study IV) concluyendo que independientemente del tratamiento utilizado, aquellos pacientes que alcanzaron RM 4.0, y con más claridad, aquellos que consiguieron RM más profunda, predijo una mejor SG y SLP, en comparación con los pacientes que no alcanzaban esta profunda respuesta (Hehlmann, 2012).

Tal y como menciona el Dr. Marín en su publicación de JCO (Marin et al., 2012), el tercer mes de tratamiento es clave para el pronóstico del paciente. Los pacientes con un nivel de transcripción de más de 9,84% a los 3 meses de tratamiento presentaron menor probabilidad de supervivencia global a los 8 años que aquellos con menores niveles de transcritos (56,9% vs 93,3%, $p < .001$) menores tasas de SLP (57% vs. 92,8%, $p < .001$) y menores tasas de RCC (21,7% vs 99,4%, $p < .001$). Esta información nos permitirá, por tanto, una posible intervención precoz.

El estudio del Dr. Hochhaus et al (A. Hochhaus, 2012) presentado en el programa de sesiones orales y pósters del ASCO Annual Meeting and Exposition 2012, concluye que los pacientes de nuevo diagnóstico tratados en 1ª línea con Dasatinib, alcanzan respuestas moleculares más tempranas, profundas y duraderas que los tratados en la rama de Imatinib, con tasas de BCR-ABL menores del 10% al mes 3 de tratamiento en el 84% vs 64% respectivamente.

En el análisis Landmark en el estudio ENESTnd a 48 meses de seguimiento (A. Hochhaus et al., 2012), al mes 3 de tratamiento, quedó demostrada esta superioridad de respuesta en los pacientes aleatorizados al brazo de Nilotinib frente a los aleatorizados en el brazo de Imatinib, con tasas de BCR-ABL < 10%, 90.7% vs 66.7%, respectivamente.

Las últimas actualizaciones de ENESTnd y Dasision, a 60 y 48 meses respectivamente, siguen demostrando superioridad en términos de eficacia y seguridad de nilotinib y dasatinib frente a imatinib, en sus últimas actualizaciones a 60 y 48 meses respectivamente. Las tasas de supervivencias libres de evento y progresión, respuestas citogenéticas (RC), respuesta molecular mayor (RMM) y molecular profunda (RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0), siguen siendo estadísticamente superiores en las ramas de los ITK2G frente a las respuestas alcanzadas por los pacientes tratados con imatinib. Por otro lado, en ambos estudios, los pacientes tratados con nilotinib y dasatinib de inicio, alcanzaron mucho más precozmente esta profunda respuesta. (A. Hochhaus, 2012; A. K., Dong-Wook Shah, Neil P. Mayer, Jiri Rowlings, Philip Nakamae, Hirohisa Bradley-Garelik, M. Brigid Mohamed, Hesham Kantarjian, Hagop M. Saglio, Giuseppe Hochhaus, 2013)

Tratamiento de segunda línea

El objetivo que desde el punto de vista médico nos marcamos en pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), ha variado sensiblemente desde la aparición de los inhibidores de la tirosin cinasa (ITCs). En la actualidad, estos objetivos son cada vez más ambiciosos: básicamente se trata de evitar la progresión a las fases avanzadas de la enfermedad (acelerada y blástica) para disminuir la mortalidad asociada a la patología de tal forma que la supervivencia de los pacientes con LMC (Lauseker, Hasford, Pffirrmann, Hehlmann, & for the German CML Study Group, 2014) sea comparable a aquéllos que no padecen la misma y, al mismo tiempo, garantizar una buena calidad de vida, evitando muertes y complicaciones derivadas de dicho tratamiento.

Para lograr estos objetivos, es necesario, en ocasiones, una segunda línea de tratamiento, fundamentalmente por dos razones: porque con la primera no se alcanza una respuesta adecuada o por intolerancia al tratamiento en cuestión.

En el estudio IRIS se objetiva que alrededor de un 30% de pacientes son intolerantes o no respondedores a imatinib. Muchos de estos pacientes, en ocasiones cerca del 80%, alcanzan, con un tratamiento de segunda línea, una respuesta óptima con respuestas moleculares profundas y, en muchos casos, precoces.

Tratamiento de segunda línea por intolerancia a ITC

De forma global, se puede definir la intolerancia como el desarrollo de efectos secundarios al tratamiento con ITC (generalmente efectos adversos grado III/IV Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0), que no pueden ser manejados mediante la reducción de dosis o el tratamiento sintomático, y que llevan a la suspensión definitiva del mismo. No obstante, no existe un claro consenso acerca de lo que consideramos intolerancia al tratamiento, y cada ensayo clínico que incluye ITCs como terapia, presenta una definición distinta, lo que dificulta una definitiva de consenso; incluso la NCCN y la European LeukemiaNet no han establecido una clara definición sobre este aspecto. Además, aunque en la mayoría de las ocasiones las definiciones utilizadas se basan en elementos objetivos, existen diversos casos en los que los datos subjetivos y, por tanto, sujetos a crítica, son los que nos hacen clasificar a un paciente como intolerante, lo que lo convierte en candidato a iniciar una segunda línea de tratamiento.

En este sentido, la segunda línea de tratamiento (Michele Baccarani et al., 2013a; Breccia & Alimena, 2013; Pavlů & Apperley, 2013; Quintás-Cardama & Jabbour, 2013)2013a; Breccia & Alimena, 2013; Pavlů & Apperley, 2013; Quintás-Cardama & Jabbour, 2013 está intrínsecamente relacionada con la primera. De tal forma que en pacientes con intolerancia al fármaco utilizado en primera línea, se instaure otro de los aprobados en primera línea; es decir, el imatinib como ITC de primera generación o alguno de los inhibidores aprobados de segunda generación: nilotinib o dasatinib. Si el paciente ha comenzado con imatinib y es intolerante al mismo, éste se debe reemplazar por nilotinib o dasatinib, según el perfil de toxicidad. Si ha comenzado con nilotinib, debe modificarse por dasatinib y viceversa, pudiendo también utilizar imatinib en casos seleccionados. Cuando exista contraindicación para utilizar el correspondiente ITC, debemos plantearnos la utilización de otro ITC distinto, incluyendo bosutinib o ponatinib* o la posibilidad de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En líneas generales, no existe intolerancia cruzada entre los ITCs en relación a los efectos adversos no hematológicos, siendo más frecuentes las reacciones cruzadas relacionadas con los efectos adversos hematológicos, aunque en esta segunda opción son pocos los pacientes que tienen que suspender el segundo ITC. En otro capítulo posterior se analiza la toxicidad de los principales ITCs.

* Bosutinib y ponatinib no están disponibles en España.

Tratamiento de segunda línea por resistencia a ITC

Donde hay que hacer más hincapié es en los pacientes que no responden según los objetivos marcados a una primera línea de tratamiento. De forma resumida, podríamos decir que aquéllos que no responden a imatinib deben comenzar tratamiento de segunda línea con dasatinib o nilotinib –basando la elección de uno u otro de forma individualizada en cada paciente–, mientras que aquéllos que comienzan con nilotinib o dasatinib y no responden, deben cambiar al otro inhibidor de segunda generación no utilizado, pudiendo también considerar bosutinib y ponatinib*, según las circunstancias clínicas del paciente.

Siempre que se produce un cambio de tratamiento por falta de respuesta, es necesario realizar un análisis de mutaciones en orden a elegir el ITC más adecuado (tabla 3). En caso de presentar la mutación T315I, el ITC de elección es ponatinib aunque otra opción es someter al paciente a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Una de las principales cuestiones es cuándo realizar el cambio de inhibidor ante la resistencia al tratamiento. Para ello, se han establecido unos objetivos temporales que el paciente ha de ir cumpliendo y que han sido reseñados en capítulos anteriores. En líneas generales, pacientes con fracaso al tratamiento en cualquier momento de su evolución deben cambiar de ITC, mientras que en aquéllos que se encuentran en situación de alarma, puede cambiarse de ITC o realizar una monitorización más estrecha del paciente.

Es de destacar el primer control de la respuesta que tiene lugar al tercer mes de tratamiento. En este punto el BCR-ABL medido por PCR cuantitativa en tiempo real debe estar por debajo del 10%, no alcanzarlo se considera alarma siempre y cuando se haya producido la respuesta hematológica completa y en el estudio citogenético de médula ósea el número de metafases Phi+ sea <95%. Algunos autores abogan por un cambio de inhibidor, mientras que otros se decantan por esperar al mes 6 para confirmar la pobre respuesta al ITC elegido como primera opción.

Un último dato a reseñar son los pacientes que tras alcanzar respuesta óptima a lo largo de la evolución, la pierden; lo que se ha llamado resistencia secundaria. En ellos se debe cambiar de ITC estudiando previamente las mutaciones en el dominio BCR-ABL.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es, hasta el momento, el único tratamiento curativo de la LMC; si bien, los resultados del tratamiento con ITCs y la morbimortalidad asociada al mismo lo han relegado a un segundo plano, utilizado como segunda o tercera línea de tratamiento, y en pacientes seleccionados. Para plantearse un trasplante alogénico, el paciente debe ser intolerante a dos ITCs o resistente, al menos, a un ITC de segunda generación. Los pacientes con la mutación T315I pueden ser sometidos a un trasplante alogénico o iniciar tratamiento con ponatinib.

Tabla 3

Principales mutaciones en pacientes con LMC e ITC recomendado para su tratamiento	
MUTACIÓN	ITC recomendado
T315I	ponatinib
V299L	nilotinib
Q252H	nilotinib
T315A	nilotinib
F317L/V/I/C	nilotinib
Y253H	dasatinib
F359C/V/I	dasatinib
E255K/V	dasatinib

* Bosutinib y ponatinib no están disponibles en España.

Toxicidad de de inhibidores de la tirosin quinasa (ITCs)

Imatinib

Fue el primer ITK aprobado para pacientes diagnosticados de LMC, gracias a los datos aportados por el ensayo IRIS. A 5 años de seguimiento, los datos de seguridad de Imatinib fueron similares al estudio inicial realizado a 12 meses. Los acontecimientos adversos fueron edema (incluyendo el periférico y el edema periorbital) (60%), calambres muscular (49%), diarrea (45%), náusea (50%), dolor musculoesquelético (47 %), erupción y otros problemas de la piel (40 %), dolor abdominal (37%), fatiga (39%) y dolor de cabeza (37 %). Los eventos adversos clasificados grados 3/4, fueron los siguientes: neutropenia (17%), trombocitopenia (9%), anemia (4%), elevación de enzimas hepáticas (5%). Pasado los primeros años de tratamiento con Imatinib la aparición de nuevos eventos adversos incluyendo los clasificados como grado 3/4 son infrecuentes. (Druker et al., 2006)

Nilotinib

El estudio ENESTnd, evaluó eficacia y seguridad de Nilotinib vs. Imatinib en primera línea en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica a los doce meses. Las reacciones adversas se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5. Eventos adversos y nuevos casos o empeoramiento hematológicos o Anomalías de Laboratorio bioquímicos en la Población Segura

(Saglio et al., 2010) comparado con imatinib, en pacientes con nuevo diagnóstico de Philadelphia cromosoma-positivo leucemia mieloide crónica.

Adverse Event			All Grades†				Grade 3 or 4‡					
	Nilotinib,		Nilotinib,				Nilotinib,		Nilotinib,			
	300 mg		400 mg		Imatinib		300 mg		400 mg		Imatinib	
	(N = 279)		(N = 277)		(N = 280)		(N = 279)		(N = 277)		(N = 280)	
	number of patients (percent)											
Nonhematologic adverse event‡												
Rash	86	(31)	100	(36)	32	(11)	1	(<1)	7	(3)	4	(1)
Headache	39	(14)	58	(21)	23	(8)	3	(1)	3	(1)	0	
Nausea	32	(11)	54	(19)	86	(31)	1	(<1)	3	(1)	0	
Alopecia	22	(8)	36	(13)	11	(4)	0		0		0	
Pruritus	41	(15)	36	(13)	15	(5)	1	(<1)	1	(<1)	0	
Myalgia	27	(10)	28	(10)	28	(10)	1	(<1)	0		0	
Fatigue	30	(11)	25	(9)	22	(8)	0		2	(1)	1	(<1)
Vomiting	13	(5)	24	(9)	40	(14)	0		3	(1)	0	
Diarrhea	22	(8)	18	(6)	60	(21)	2	(1)	0		3	(1)
Muscle spasm	20	(7)	17	(6)	67	(24)	0		2	(1)	2	(1)
Peripheral edema	14	(5)	15	(5)	38	(14)	0		0		0	
Eyelid edema	2	(1)	5	(2)	37	(13)	0		1	(<1)	1	(<1)
Periorbital edema	1	(<1)	2	(1)	34	(12)	0		0		0	
Hematologic abnormality												
Neutropenia	120	(43)	106	(38)	189	(68)	33	(12)	27	(10)	56	(20)
Thrombocytopenia	133	(48)	136	(49)	156	(56)	28	(10)	33	(12)	24	(9)
Anemia	105	(38)	105	(38)	132	(47)	9	(3)	9	(3)	14	(5)
Biochemical abnormality												
Increased total bilirubin	149	(53)	171	(62)	27	(10)	10	(4)	21	(8)	1	(<1)
Increased alkaline phosphatase	59	(21)	76	(27)	92	(33)	0		0		1	(<1)
Decreased phosphate	88	(32)	94	(34)	126	(45)	13	(5)	13	(5)	21	(8)
Increased glucose	100	(36)	113	(41)	57	(20)	17	(6)	10	(4)	0	
Increased lipase	67	(24)	80	(29)	30	(11)	16	(6)	16	(6)	9	(3)
Increased amylase	42	(15)	51	(18)	35	(12)	1	(<1)	3	(1)	4	(1)
Increased creatinine	13	(5)	15	(5)	36	(13)	0		0		1	(<1)
Increased ALT	184	(66)	203	(73)	57	(20)	11	(4)	25	(9)	7	(2)
Increased AST	112	(40)	134	(48)	65	(23)	4	(1)	8	(3)	3	(1)

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Nilotinib was administered at a dose of either 300 mg or 400 mg twice daily, and imatinib at a dose of 400 mg once daily.

‡ Listed are all nonhematologic adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group.

Se han publicado también los datos de seguridad del estudio ENESTnd a tres años de seguimiento, destacando un aumento considerable de reacciones adversas clínicamente relevantes como son la enfermedad oclusiva arterial periférica y enfermedad cardíaca isquémica. En la siguiente tabla se muestran los datos de seguridad con un seguimiento de tres años:

Tabla 6. Important safety findings

(Larson et al., 2012)

Safety parameter	Cutoff date: 20 August 2010						Cutoff date: 27 July 2011					
	Nilotinib		Nilotinib		Imatinib		Nilotinib		Nilotinib		Imatinib	
	300 mg		400 mg		400 mg		300 mg		400 mg		400 mg	
	twice daily		twice daily		once daily		twice daily		twice daily		once daily	
	(n ¼ 279)		(n ¼ 277)		(n ¼ 280)		(n ¼ 279)		(n ¼ 277)		(n ¼ 280)	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Study drug-related AEs	254	(91.0)	267	(96.4)	259	(92.5)	254	(91.0)	267	(96.4)	262	(93.6)
AEs leading to discontinuation	25	(9.0)	35	(12.6)	30	(10.7)	28	(10.0)	39	(14.1)	32	(11.4)
Study drug-related AEs leading to discontinuation	23	(8.2)	32	(11.6)	28	(10.0)	26	(9.3)	35	(12.6)	29	(10.4)
AEs leading to dose reduction/interruption	154	(55.2)	175	(63.2)	129	(46.1)	160	(57.3)	184	(66.4)	140	(50.0)
Important AEs (any grade, regardless of study drug relationship)												
Symptomatic QT prolongation	4	(1.4)	3	(1.1)	5	(1.8)	5	(1.8)	4	(1.4)	7	(2.5)
Pancreatitis	5	(1.8)	6	(2.2)	2	(0.7)	5	(1.8)	6	(2.2)	2	(0.7)
Hepatotoxicity	4	(1.4)	11	(4.0)	7	(2.5)	4	(1.4)	11	(4.0)	7	(2.5)
Fluid retention	46	(16.5)	63	(22.7)	155	(55.4)	52	(18.6)	65	(23.5)	158	(56.4)
Effusions	3	(1.1)	2	(0.7)	3	(1.1)	5	(1.8)	2	(0.7)	5	(1.8)
Rash	113	(40.5)	130	(46.9)	61	(21.8)	115	(41.2)	130	(46.9)	62	(22.1)
Significant bleeding	8	(2.9)	11	(4.0)	3	(1.1)	8	(2.9)	12	(4.3)	4	(1.4)
CNS hemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	0		1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
GI hemorrhage	7	(2.5)	10	(3.6)	3	(1.1)	7	(2.5)	11	(4.0)	3	(1.1)
IHD ^a	5	(1.8)	6	(2.2)	1	(0.4)	9	(3.2)	11	(4.0)	3	(1.1)
PAOD ^b	5	(1.8)	3	(1.1)	0		4	(1.4)	3	(1.1)	0	
Grade 3/4 laboratory abnormalities												
AST increased	4	(1.4)	8	(2.9)	3	(1.1)	4	(1.4)	8	(2.9)	4	(1.4)
ALT increased	12	(4.3)	26	(9.4)	7	(2.5)	12	(4.3)	26	(9.4)	7	(2.5)
Bilirubin (total) increased	10	(3.6)	22	(7.9)	1	(0.4)	11	(3.9)	22	(7.9)	1	(0.4)
Lipase (blood) increased	20	(7.2)	21	(7.6)	9	(3.2)	21	(7.5)	22	(7.9)	11	(3.9)
Glucose increased	17	(6.1)	13	(4.7)	0		17	(6.1)	15	(5.4)	0	

Hemoglobin	10	(3.6)	11	(4.0)	14	(5.0)	11	(3.9)	13	(4.7)	16	(5.7)
Absolute neutrophils (seg. p bands)	33	(11.8)	30	(10.8)	59	(21.1)	33	(11.8)	30	(10.8)	60	(21.4)
Platelet count (direct)	29	(10.4)	34	(12.3)	24	(8.6)	29	(10.4)	34	(12.3)	25	(8.9)
QTc prolongation												
Absolute QTcFX480 ms		0	1	(0.4)	1	(0.4)		0	1	(0.4)	2	(0.7)
Absolute QTcFX500 ms		0	0		1	(0.4)		0	0		1	(0.4)
QTcFX60 ms change from baseline	1	(0.4)	2	(0.7)	0		1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; IHD, ischemic heart disease; ms, millisecond; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; seg., segmented. AEs were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 3). *In all, 3 of the 11 patients with newly appearing IHD had an event onset date before the 2-year analysis cutoff. Two of these events appeared newly with this data cutoff as a result of a MedDRA version change, and the third event was reported late by the investigator and therefore was not included at the 2-year cutoff. bOne patient in the nilotinib 300 mg twice-daily arm and two patients in the nilotinib 400 mg twice-daily arm who were reported with PAOD during the 2-year analysis were not included in the 3-year analysis because of changes in the grouped AE search algorithm (the terms 'arteriosclerosis' and 'poor peripheral circulation' were removed from the PAOD search terms used for the 3-year analysis).

En un estudio retrospectivo reciente, evaluaron la incidencia de Enfermedad oclusiva arterial periférica mediante la medición de la presión arterial en tobillo-brazo (ITB) en pacientes tratados con Imatinib o Nilotinib. De un total de 129 pacientes evaluados un 19% presentaron un ITB menor de 0.9. Un ITB patológico fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con Nilotinib en primera línea (7 de 21; 26%), en los tratados con Nilotinib en segunda línea (10 de 28; 35.7%), cuando se compararon con los tratados con Imatinib en primera línea (3 de 48%; 6.3%). El riesgo relativo de presentar un ITB menor de 0.9 en pacientes tratados con Nilotinib en primera línea frente a los tratados con Imatinib fue 10.3. Todos los pacientes con ITB patológica presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, diabetes, sexo masculino, tabaquismo, enfermedad cardíaca congestiva), y un 70% presentaron más de uno. La incidencia de ITB menor de 0.9 en el grupo tratado con Imatinib fue comparable a la incidencia descrita en la población general de idénticas características pero sin LMC (1.3-6.7%), sugiriendo este hecho que la mayor incidencia de ITB patológica es debida a Nilotinib más que a un efecto protector de Nilotinib. (Kim et al., 2013)

Otros eventos a tener muy en cuenta por parte de Nilotinib, como se pueden observar en las tablas adjuntas son: la hiperglucemia y posible aparición de Diabetes Mellitus y el aumento de enzimas como la lipasa asociada a pancreatitis.

Dasatinib

La aprobación de Dasatinib se basa en los datos de seguridad y eficacia del ensayo DASISION, comparado con Imatinib en pacientes recién diagnosticados de leucemia mieloide crónica a los 12 meses. Los resultados de seguridad se muestran a continuación:

Table 7. Drug-Related Adverse Events That Occurred in at Least 10% of Treated Patients.

(Kantarjian et al., 2010)

Event	Dasatinib (N = 258)		Imatinib (N = 258)	
	All	Grade 3	All	Grade 3
	Grades	or 4	Grades	or 4
		% of patients		
Cytopenia				
Neutropenia	65	21	58	20
Thrombocytopenia	70	19	62	10
Anemia	90	10	84	7
Nonhematologic adverse event				
Fluid retention	19	1	42	1
Superficial edema	9	0	36	<1
Pleural effusion	10	0	0	0
Other	5	1	8	<1
Diarrhea	17	<1	17	1
Nausea	8	0	20	0
Vomiting	5	0	10	0
Myalgia	6	0	12	0
Muscle inflammation	4	0	17	<1
Musculoskeletal pain	11	0	14	<1
Rash	11	0	17	1
Headache	12	0	10	0
Fatigue	8	<1	10	0

Recientemente se ha publicado los datos de seguridad de Dasatinib a 3 años de seguimiento. La mayoría de reacciones adversas ocurrían en el primer año de tratamiento con incremento mínimo los años siguientes. Destacar la retención hídrica, donde tanto el edema superficial como el derrame pleural experimentaron un incremento notable con respecto al estudio a 1 año de seguimiento. A continuación se muestran los datos actualizados a 3 años de seguimiento:

Table 8. Rates of drug-related nonhematologic adverse events that occurred in $\geq 10\%$ of patients

(Jabbour et al., 2014)

	Treated patients, %			
	Dasatinib, n = 258		Imatinib, n = 258	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Fluid retention	31	3	44	<1
Superficial edema	13	0	37	<1
Pleural effusion	19	2	<1	0
Myalgia*	23	0	41	<1
Nausea	10	0	24	0
Diarrhea	21	<1	22	1
Vomiting	5	0	11	0

Treated patients, %				
	Dasatinib, n = 258		Imatinib, n = 258	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Rash	13	0	18	2
Headache	13	0	11	0
Fatigue	9	<1	11	0

* Includes myalgia, muscle spasms, and musculoskeletal pain.

Aunque los datos del ensayo DASISION, ponen de manifiesto que los eventos de sangrado en pacientes con Dasatinib 100 mg/12 h en primera línea para pacientes diagnosticados de LMC, fueron raros (1%) a los dos años de seguimiento, es importante destacar la experiencia presentada por centro MD Anderson Cancer, los cuales describieron complicaciones hemorrágicas en 138 pacientes intolerantes o resistentes a Imatinib (23%) aunque el 7% fueron grado 3. Observaron que el 84% de los episodios de sangrado ocurrieron con dosis >140 mg/día y determinaron que la trombocitopenia y la fase de la enfermedad eran factores de riesgo para el posible sangrado durante el tratamiento con Dasatinib. (Gugliotta et al., 2013)

Bosutinib

Las reacciones adversas incluidas están basadas en las observaciones realizadas sobre una población de 870 pacientes provenientes del estudio fase III BELA, o estudios clínicos de fase 1/2 realizados con un único grupo de pacientes, en los que se incluyó a pacientes que eran resistentes o intolerantes a tratamientos anteriores y que tenían LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica, o LLA Ph+.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en ³ 20% de los pacientes fueron diarrea (78,5%), náuseas (42,1%), trombocitopenia (38,5%), vómitos (37,1%), dolor abdominal (33,4%), erupción cutánea (32,4%), anemia (27,4%), pirexia (23,4%) y elevación de la concentración de alanina aminotransferasa (ASAT) (22,3%). Las reacciones adversas de grado 3 o grado 4 notificadas en ³ 5% de los pacientes fueron trombocitopenia (25,4%), anemia (12,3%), neutropenia (11,5%), elevación de la concentración de alanina aminotransferasa (10,2%), diarrea (9,1%), erupción cutánea (6,1%), elevación de la concentración de lipasas (5,2%) y elevación de la concentración de Aspartato aminotransferasa (5,0%). También se comunicaron otras reacciones como derrame pleural (6%) siendo grado 3/4 el 1,7%, prolongación del intervalo QT (1,1%), de las que el 0,1% fueron grado 3/4 y trastornos musculoesqueléticos grado 3/4 (1,5%). (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), n.d.-a)

Ponatinib

Las reacciones adversas descritas se identificaron en un ensayo internacional, multicéntrico, abierto y de un solo grupo de 449 pacientes con LMC y LLA Ph+ resistentes o intolerantes al tratamiento previo con ITK, incluidos pacientes con la mutación T315I de BCR-ABL1.

Las reacciones adversas graves más frecuentes consistieron en pancreatitis (5,1%), dolor abdominal (3,6%), fiebre (3,3%), anemia (2,9%), neutropenia febril (2,9%), trombocitopenia (2,9%), infarto de miocardio (2,9%), diarrea (1,6%), aumento de la lipasa (1,3%), neutropenia (1,3%) y pancitopenia (1,3%). El seguimiento postcomercialización del fármaco identificó casos de trombosis y oclusiones arteriales y venosas, incluidos infarto de miocardio mortal, ictus, estenosis de las grandes arterias cerebrales, vasculopatía periférica grave y necesidad de procedimientos de revascularización urgente que paralizó la comercialización de Ponatinib pasando a un programa de dispensación restringida. (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), n.d.-b)

Indicadores de estructura

Indicadores de Estructura

1	Disponer de unidades con profesionales hematólogos con formación actualizada en LMC
Explicación de términos	Aquellos facultativos especialistas en Hematología, cuyo ámbito de estudio y tratamiento directo sea el abordaje del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con LMC. Hematólogos con formación continuada, actualizada, y especializada en esta hemopatía.
Justificación	Un equipo de hematólogos con formación actualizada en LMC, tendrá mejores resultados globales y mayor eficiencia. Conseguirá mayor confianza en la relación médico-paciente, lo que se traducirá en un mejor cumplimiento del tratamiento y adherencia al mismo. Sabrá detectar precozmente, efectos secundarios indeseables a los tratamientos y las correcciones a implantar tras su detección. La monitorización en base a guías de consenso y recomendaciones se verá mejor garantizada con hematólogos especializados en el manejo de pacientes diagnosticados y tratados de LMC.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Programa de formación específico. Memoria de la Unidad. Cartera de Servicio
Valor deseado	SI
Referencia	(Lauseker, Hasford, Pfirrmann, Hehlmann, & for the German CML Study Group, 2014; D. Marin et al., 2010)

2	Disponer de unidades/servicios clínicos de apoyo con conocimientos específicos para la asistencia de los pacientes con LMC
Explicación de términos	Servicios clínicos con profesionales sanitarios diferentes a Hematología (Farmacia, Enfermería y Psicología), que están implicados en la atención, dispensación, administración, cuidados y apoyo a los pacientes con LMC, con una dedicación específica a tiempo parcial o total.
Justificación	Un abordaje multidisciplinar del paciente, mejorará el control del paciente traducéndose en una mejora de la eficiencia.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Cartera de servicio. Memoria funcional.
Valor deseado	SI
Referencia	(Gutierrez Bezón, Jiménez Rojas, & Corregidor Sánchez, 2006)

3 Disponer de personal de laboratorio con conocimiento específico para el diagnóstico de LMC	
Explicación de términos	Personal técnico de laboratorio preparado para la realización de las técnicas necesarias para el diagnóstico de la LMC: citomorfología, cariotipo convencional, hibridación "in situ" fluorescente (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Facultativos preparados para elaborar un informe diagnóstico de las técnicas antes mencionadas.
Justificación	Si el laboratorio dispone de profesionales capacitados para la interpretación y emisión de informes diagnósticos.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Cartera de servicio. Memoria funcional. Mapas competenciales.
Valor deseado	SI
Referencia	(Jabbour & Kantarjian, 2014)

4 Acceso a laboratorio de referencia con técnicas diagnósticas adecuadas	
Explicación de términos	Para el diagnóstico de certeza de la LMC es totalmente necesaria la realización de técnicas de laboratorio: [1] citogenética convencional (cariotipo), [2] hibridación in situ fluorescente (FISH), y [3] PCR. Estas técnicas permitirán realizar un correcto diagnóstico diferencial con el resto de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas u otras hemopatías, cuyo tratamiento y pronóstico es diferente.
Justificación	La LMC en fase crónica, es actualmente una enfermedad cuyo tratamiento puede ser realizado en el hospital de referencia del paciente, independientemente de que se trate de un hospital de primer, segundo o tercer nivel. Sin embargo, difícilmente todos los hospitales dispondrán de las técnicas específicas para establecer el diagnóstico de certeza de LMC, como son el cariotipo, la FISH y la PCR. Será necesario tener un laboratorio de referencia, donde poder realizar estas determinaciones.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Cartera de servicio. Memoria del hospital.
Valor deseado	SI
Referencia	(Jabbour & Kantarjian, 2014)

5 Acceso a laboratorios de referencia con técnicas de seguimiento adecuadas	
Explicación de términos	Para el correcto seguimiento del paciente con LMC y valoración de la respuesta al tratamiento son imprescindibles la realización de técnicas especiales de laboratorio: 1] cariotipo, [2] PCR, y [3] secuenciación convencional de Sanger para estudio de mutaciones.
Justificación	El correcto seguimiento del paciente con LMC es fundamental para lograr una buena supervivencia global y libre de transformación a fases avanzadas de la enfermedad (fase de crisis blástica o leucemia aguda). Si en el hospital donde se trata al paciente no se dispone de estas técnicas, es necesario disponer de un hospital de referencia, para su realización.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Cartera de servicio. Memoria del hospital.
Valor deseado	SI
Referencia	(Michele Bacarani et al., 2013; Druker et al., 2006; Soverini et al., 2011)

6 Existencia de laboratorio con posibilidad de realización de citomorfología.	
Explicación de términos	La sospecha diagnóstica de LMC, se establece mediante el estudio citomorfológico con microscopía óptica (en sangre periférica), sumado a la anamnesis y exploración física del paciente.
Justificación	Es fundamental para un diagnóstico precoz de la LMC, que en todos los hospitales exista un laboratorio con posibilidad de realizar un estudio citomorfológico por un facultativo especializado en Hematología. La citomorfología es la primera técnica de laboratorio que nos orientará hacia el diagnóstico de LMC.
Dimensión	Accesibilidad
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Cartera de servicio. Memoria del hospital.
Valor deseado	SI
Referencia	(Jabbour & Kantarjian, 2014)

7 Existencia de espacio específico para realización de biopsia aspirado de médula ósea	
Explicación de términos	Tener acceso a la infraestructura adecuada para realización de pruebas invasivas fundamentales para el correcto diagnóstico del paciente con sospecha de LMC. Contar con equipo de enfermería para la ayuda a la realización de la prueba, garantizando las condiciones óptimas de asepsia, comodidad y seguridad para su realización.
Justificación	Contar con un espacio específico para la realización de una prueba invasiva como es la biopsia y aspirado de médula ósea, en un paciente con sospecha de LMC, ayudará a garantizar las condiciones de asepsia, comodidad y seguridad para la realización de la misma. Ayudará a incrementar la confianza del paciente en cuanto a intimidad y seguridad ante la realización de la prueba.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa en evaluación externa. Cartera de servicio. Memoria del hospital.
Valor deseado	SI

8 Consulta especializada de LMC	
Explicación de términos	Consulta especializada en LMC. Será una consulta de la práctica clínica habitual, dedicada exclusivamente, al tratamiento, monitorización y seguimiento del paciente diagnosticado de LMC.
Justificación	El tratamiento y seguimiento de pacientes con LMC, por un mismo equipo sanitario multidisciplinar, especializado en LMC, en una misma ubicación, agrupados por su hemopatía común, facilitará el abordaje de la enfermedad, aumentado la eficiencia en cuanto a resultados, confianza y seguridad del paciente.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa en evaluación externa. Cartera de servicio. Memoria del hospital.
Valor deseado	SI
(Lauseker et al., 2014)	

9 Acceso a biblioteca virtual	
Explicación de términos	Accesibilidad por el personal sanitario a las diferentes herramientas informáticas y portales web necesarios para una formación continua y adecuada, con vistas a un mejor abordaje del paciente.
Justificación	El acceso fácil y gratuito a los diferentes portales de internet y aplicaciones informáticas facilita la formación e información del personal sanitario entorno al paciente LMC, mejorando la calidad asistencial prestada.
Dimensión	Accesibilidad.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Catálogo de servicios de la biblioteca virtual.
Valor deseado	SI

10 Acreditación de unidades de atención al paciente con LMC	
Explicación de términos	La acreditación es un proceso de evaluación externa a través del cual la Unidad de Gestión Clínica o servicio sanitario demuestra a través de un conjunto de evidencias que su atención sanitaria responde a un conjunto de estándares o patrones de referencia recogidos en un modelo de calidad y este proceso es verificado y certificado por una agencia externa
Justificación	La acreditación permite verificar que las características de calidad definidas para un proceso asistencial son seguidas por un equipo de trabajo y esto es certificado por evaluadores externos e independientes. Aporta garantías al paciente sobre la calidad de su proceso clínico y herramientas de mejora continua a los profesionales de un servicio o unidad clínica
Dimensión	Calidad científico-técnica.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Certificado de evaluación externa emitido por entidad acreditadora.
Valor deseado	SI

11 Profesionales acreditados	
Explicación de términos	La acreditación de las competencias profesionales determina el grado de coincidencia entre la práctica real y las buenas prácticas recogidas en los mapas de competencias que corresponden a un determinado puesto de trabajo. El proceso recogido por un conjunto de evidencias y pruebas deben ser certificados por una agencia externa que determine el nivel de competencia alcanzado
Justificación	La acreditación de competencias profesionales es un instrumento adecuado para el desarrollo profesional y la incorporación de la idea de mejora continua a la práctica clínica, facilita el trabajo en equipo y la orientación a resultados de los profesionales.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Profesionales acreditados por la unidad
	DENOMINADOR Total profesionales acreditados por la unidad
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Certificado de evaluación externa emitido por entidad acreditadora.
Estándar	> 80%

12 Acceso a historia clínica única	
Explicación de términos	En la historia clínica única se puede consultar de una forma rápida y ordenada todo el historial médico de un paciente.
Justificación	Si disponemos de una historia clínica única, será posible valorar de forma adecuada como se ha realizado el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y complicaciones del paciente con LMC. Para la asistencia sanitaria integral del paciente con LMC es importante disponer de una historia clínica única.
Dimensión	Calidad científico-técnica.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa en evaluación externa. Historia clínica.
Valor deseado	SI
	(Contel, Muntané, & Camp, 2012)

13	Existencia de registro de LMC
Explicación de términos	Registro sanitario que recoja los pacientes diagnósticos de LMC.
Justificación	Dimensionar la LMC y conocer su carga atribuible como hemopatía a nivel regional y nacional. La utilidad de los registros ha sido ampliamente demostrada en aspectos de gran trascendencia como la planificación sanitaria, el análisis de la utilización de las tecnologías sanitarias, la evaluación de la calidad de los servicios sanitarios y en investigación tanto clínica-epidemiológica como la referida a servicios sanitarios. También es fundamental que los registros estén bien diseñados, con objetivos claros y precisos, dispongan los recursos suficientes, evalúen sus resultados y permitan la comparación e integración con otros registros.
Dimensión	Calidad científico-técnica.
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa en evaluación externa del registro.
Valor deseado	SI
Referencia	(Amenábar, 2002; Campillo Artero, 2011)

14	Existencia de un mecanismo de notificación de efectos adversos de medicamentos
Explicación de términos	Comunicaciones al Centro Autonómico de Farmacovigilancia, de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados y de medicamentos no comercializados en España. A través de los sistemas habilitados para ello, tarjeta amarilla o página web: https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx
Justificación	Obligación por parte de los profesionales sanitarios según se recoge en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
Dimensión	Seguridad
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa del sistema de notificación
Valor deseado	SI
Referencia	Real Decreto 577/2013, de 26 de julio. (BOE núm. 179, de julio de 2013).

15	Existencia de un mecanismo de notificación de efectos adversos
Explicación de términos	Notificación al Observatorio de seguridad del paciente.
Justificación	La existencia de efectos no deseados en la atención sanitaria representa una alta morbilidad y mortalidad en los sistemas sanitarios de los países desarrollados, por lo que la notificación de efectos adversos constituye una estrategia de seguridad ampliamente implantada a nivel internacional.
Dimensión	Seguridad del paciente
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Observación directa del sistema de notificación
Valor deseado	SI

16	Existencia de un procedimiento para garantizar la seguridad del paciente con LMC
Explicación de términos	Elaboración de un procedimiento/protocolo de seguridad en torno al paciente con LMC. Se debe tener en cuenta aspectos como una correcta información, comunicación directa y bidireccional, cuidados domiciliarios y estrategias para detectar, comunicar y evitar posibles riesgos, que se han de valorar para los pacientes con LMC.
Justificación	Es un objetivo primordial garantizar la seguridad del paciente durante todo el proceso de atención LMC.
Dimensión	Seguridad
Fórmula	SI/NO
Tipo	Estructura
Fuente de datos	Procedimiento de seguridad de paciente
Valor deseado	SI

Indicadores de procesos

Indicadores de Procesos

17	Pacientes monitorizados conforme a criterios de guías internacionales
Explicación de términos	En la LMC, la respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosín cinasa ABL1 (ITCs), requiere de una monitorización a nivel hematológico, citogenético y molecular. Ésta se realizará a los 3, 6, 12 meses de iniciado el ITCs y posteriormente cada 3-6 meses, dependiendo del tipo de respuesta que presente el paciente.
Justificación	Para valorar la respuesta óptima al tratamiento con ITCs hay que cumplir las recomendaciones recogidas en las guías internacionales. Si bien existen dos guías fundamentales, a nivel nacional las que se usan son las del grupo de trabajo European LeukemiaNet. El seguimiento estricto de estas guías o recomendaciones nos permitirá identificar de forma precoz qué pacientes no están presentando una respuesta óptima y podrían beneficiarse de un cambio de ITCs. De su adecuado uso y cumplimiento dependerá, en gran parte, la supervivencia del paciente.
Dimensión	Calidad científico-técnica.
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC monitorizados según las recomendaciones internacionales. DENOMINADOR Total de pacientes con LMC.
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historia clínica del paciente
Estándar	>95%
Referencia	(M. Baccarani, Dreyling, & ESMO Guidelines Working Group, 2009; Michele Baccarani et al., 2013; Druker et al., 2006; National Comprehensive Cancer Network, 2014)

18	Pacientes con LMC a los que se les cumplimenta el CMBD (conjunto mínimo básico de datos) en su historia clínica
Explicación de términos	Historia clínica del paciente que recoja antecedentes personales y familiares; medicación habitual e historia de alergias medicamentosas y patologías concomitantes; constantes vitales y exploración centrada en posibles visceromegalias; hematometría y recuento leucocitario diferencial a microscopía óptica. Bioquímica general. Resultado del estudio morfológico y cariotipo de MO. Estudio molecular de SP con técnica de RQ-PCR. Catalogación del paciente según índice pronóstico de riesgo. Fecha de diagnóstico de la LMC, fecha de inicio del tratamiento con ITC.
Justificación	El acceso a un conjunto mínimo de datos imprescindible en la historia clínica de un paciente afecto de LMC, facilitará su catalogación según índice pronóstico de riesgo. Ayudará a marcar un calendario de monitorización según fecha de diagnóstico e inicio de tratamiento farmacológico. Tratamiento que podrá ser elegido en función de las comorbilidades propias del paciente.
Dimensión	Calidad científico-técnica.
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC y CMBD cumplimentado DENOMINADOR Total de pacientes con LMC
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historias clínicas
Estándar	95%

19	Existencia de protocolo de diagnóstico consensuado, tratamiento y seguimiento
Explicación de términos	Guías de práctica clínica, documentos de consenso o recomendaciones de grupos cooperativos, que marquen las directrices en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con LMC, en base en la evidencia científica.
Justificación	El trabajo asistencial habitual, se verá facilitado y justificado si se basa en las directrices de guías o documentos de consenso. Unificará criterios de tratamiento y monitorización de los pacientes, permitiendo la extrapolación de resultados en pacientes de otras poblaciones. Se mejorará el abordaje del paciente con LMC, sus resultados terapéuticos y calidad asistencial.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	SI/NO
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Existencia de un protocolo
Valor deseado	SI

20	Pacientes con factores de riesgo cardiovascular con prueba ITB según dichos factores
Explicación de términos	El ITB es el índice tobillo-brazo, es una prueba incruenta que sirve para valorar la presencia de arteriopatía periférica, se obtiene mediante el cociente presión arterial en el tobillo/presión arterial en el brazo. Los principales factores de riesgo cardiovascular son: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo, dislipemia y los antecedentes de enfermedad cardiovascular.
Justificación	La presencia de factores de riesgo cardiovascular, sumados a la medicación que muchos de ellos requieren para su control, las posibles interacciones de éstos con los ITCs y la mayor incidencia de arteriopatía periférica, medida por el ITB, en paciente con nilotinib o ponatinib frente a los tratados con imatinib o dasatinib justifican el estudio pormenorizado de estos pacientes y la selección de un ITC adecuado para evitar complicaciones vasculares. El índice tobillo-brazo es, por tanto, una prueba recomendable en estos pacientes.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica con riesgo cardiovascular intermedio, alto o muy alto a los que se le realiza el índice tobillo-brazo x 100 DENOMINADOR Total de pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historia clínica de los pacientes.
Estándar	>75%
Comentarios	Factores de riesgo: Fumador: Sí/No, Diabetes: Sí/No (glucemia >125mg/dl o HbA1c >7.0%), Hipercolesterolemia: Sí/No (Colesterol total >200mg/dl; LDL: >130 mg/dl), Hipertensión arterial: Sí/No (TA >140/90 mmHg). Riesgo intermedio: no enfermedad cardiovascular previa y 1 factor de riesgo. Riesgo alto: no enfermedad cardiovascular previa y ≥2 factores de riesgo. Riesgo muy alto: enfermedad cardiovascular demostrada o diabetes con daño microvascular demostrado.
Referencia	(Kim et al., 2013)

21	Pacientes diagnosticados de LMC con seguimiento en acto único
Explicación de términos	Una vez establecido el diagnóstico de leucemia mieloide crónica, en el seguimiento del paciente debe recurrirse al acto único en la medida de lo posible
Justificación	Las pruebas diagnósticas/control en el seguimiento del paciente deben realizarse en una sola visita. Es necesario que el paciente sea visto por su responsable médico y que se le realicen las pruebas necesarias para su seguimiento (aspirado médula ósea, analítica de sangre periférica para estudio de biología molecular, hematimetría y bioquímica).
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Consultas en acto único de pacientes en seguimiento de LMC DENOMINADOR Total de consultas de pacientes con LMC
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Informe de actividad de la unidad
Estándar	80%

22	Pacientes con LMC estratificados según índice pronóstico
Explicación de términos	Catalogación obligatoria de los pacientes afectados de LMC al diagnóstico según índice pronóstico de riesgo de Sokal, Hasford y Eutos.
Justificación	Es obligatorio estratificar al paciente de recién diagnóstico de LMC desde el punto de vista pronóstico. Para ello es imprescindible conocer la edad del paciente, tamaño del bazo en cm por debajo del reborde costal, número de plaquetas, blastos en SP, % de eosinófilos y % de basófilos. Estos datos, son de obligatoria recolección en la historia clínica según conjunto básico mínimo de datos. Actualmente, un índice pronóstico basal de alto riesgo constituye en signo de alarma según las guías de consenso.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC estratificados según índice pronóstico de riesgo DENOMINADOR Total de pacientes con diagnóstico de LMC
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historia clínica.
Estándar	>95%
Referencia	(J. Hasford et al., 1998; Joerg Hasford et al., 2011; Sokal et al., 1984)

23	Pacientes con monitorización con cariotipo y PCR a los 3 meses de iniciado el tratamiento
Explicación de términos	A los tres meses de tratamiento debe realizarse un cariotipo de médula ósea para lo cual es necesaria una punción-aspirado a nivel esternal o cresta iliaca. Asimismo, es necesario en una muestra de sangre periférica realizar un estudio de <i>BCR-ABL1</i> mediante una PCR cuantitativa en tiempo real en escala internacional.
Justificación	A los tres meses de iniciado el tratamiento debe realizarse la primera reevaluación citogenética y molecular de un paciente con leucemia mieloide crónica, ya que se obtienen datos de gran importancia para el pronóstico de la misma, pudiendo tomarse una decisión precoz, como es el cambio de ITC en aquellos que no alcanzan la respuesta esperada. La citogenética, y especialmente, el estudio de biología molecular son básicos en esta reevaluación.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes que a los tres meses de iniciado el tratamiento con un ITC, se les realiza estudio citogenético en médula ósea y estudio molecular <i>BCR-ABL1</i> en sangre periférica DENOMINADOR Total de pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica con tres o más meses de tratamiento con un ITC
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historia clínica.
Estándar	>95%
Referencia	(M. Bacarani et al., 2009; Michele Bacarani et al., 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2014)

24 Pacientes con LMC y planes de cuidados estandarizados	
Explicación de términos	Quando se habla de planes de cuidados nos referimos a la participación del paciente en las decisiones más importantes referidas a su patología, como son el conocimiento de la misma, los distintos opciones terapéuticas que existen, la forma en la que hay que tomar el tratamiento pautado, la necesidad de comunicar los efectos adversos que presente y el saber que debe informar a su médico de la toma de determinados fármacos y otras sustancias que puedan interaccionar con los ITCs.
Justificación	Es fundamental para aumentar las probabilidades de éxito la existencia de unos planes de cuidados que minimizarían riesgos evitando complicaciones en el tratamiento o pérdida del efecto del mismo por interacciones, así como garantizar una mejor adherencia al tratamiento. Estos planes deben estar estandarizados y ser entregados a los pacientes para su conocimiento.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con leucemia mieloide crónica con planes de cuidados estandarizados DENOMINADOR Total de pacientes con leucemia mieloide crónica diagnosticados
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historia clínica.
Estándar	>90%
Referencia	(Efficace et al., 2014; D. Marin et al., 2010)2014; D. Marin et al., 2010

25 Pacientes con LMC y consentimiento informado realizado	
Explicación de términos	Documento informativo y firma de autorización por parte del paciente en cuanto al consentimiento informado sobre realización de aspirado/biopsia de MO, consentimiento de estudios genéticos y consentimiento de inicio de tratamiento quimioterápico.
Justificación	Antes de la realización de una prueba médica o de una intervención, o de iniciar cualquier tratamiento farmacológico, los pacientes tienen derecho a estar debidamente informados sobre en qué consiste el tratamiento, para qué sirve, cómo se realiza el tratamiento, qué efectos puede producir, sus beneficios y riesgos y si existen otras alternativas disponibles.
Dimensión	Calidad científico técnica.
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC y CI firmado DENOMINADOR Total de pacientes con LMC
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Historias clínicas
Estándar	100%

26	Existencia de un procedimiento estandarizado para la correcta información al paciente
Explicación de términos	Creación y aplicación de un documento informativo al paciente afecto de LMC sobre la enfermedad, pruebas a realizar, alternativas terapéuticas, pronóstico y seguimiento.
Justificación	Derecho del paciente a recibir total información sobre su enfermedad: la importancia que tienen los derechos de los pacientes como eje básico de las relaciones clínico-asistenciales, derechos entre los cuales destaca el derecho a la información, el consentimiento informado y la intimidad de la información relativa a la salud de las personas.
Dimensión	Satisfacción
Fórmula	SI/NO
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Observación del procedimiento estandarizado
Valor deseado	SI
Referencia	("Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE número 274 de 15/11/2002, páginas 40126 a 40132.," n.d.)

27	Existencia de procedimiento para la toma de decisiones compartidas con el paciente con LMC
Explicación de términos	Intervenciones diseñadas para ayudar a los pacientes con LMC a tomar decisiones específicas y deliberadas entre diversas opciones en torno a su salud, dentro de un contexto clínico, específicamente cuando existe incertidumbre científica sobre los resultados de las diferentes opciones diagnósticas y/o terapéuticas.
Justificación	A lo largo de los últimos años, se ha incorporando cada vez más en la cultura de los centros asistenciales la importancia de reconocer la participación del paciente en las decisiones clínicas que le afectan.
Dimensión	Satisfacción
Fórmula	SI/NO
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Observación del procedimiento de toma de decisiones compartidas
Valor deseado	SI

28	Existencia de documento para garantizar la continuidad asistencial entre atención primaria, farmacia y hematología
Explicación de términos	Documento de seguimiento farmacoterapéutico y clínico entre atención primaria, hematología y farmacia, con la finalidad de evitar posibles problemas relacionados con la medicación.
Justificación	Es necesaria una coordinación entre estos tres ámbitos, para evitar posibles problemas relacionados con la medicación.
Dimensión	Continuidad asistencial
Fórmula	SI/NO
Tipo	Procesos
Fuente de datos	Verificación del documento
Valor deseado	SI

Indicadores resultados

Indicadores de Resultados

29	Pacientes con LMC a los que se les evalúa la calidad de vida
Explicación de términos	Evaluación del bienestar físico, material, social, desarrollo como persona y bienestar emocional, en pacientes afectados de LMC y en tratamiento crónico para su hemopatía.
Justificación	La evaluación de la calidad de vida de los pacientes con LMC, paradigma de enfermedad crónica, que exige un total cumplimiento de la adherencia al tratamiento y un estrecho seguimiento de larga data, nos hará detectar precoz y correctamente situación del enfermo y su entorno que interfieran en el correcto seguimiento, monitorización, tratamiento y su respuesta final al mismo.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC con evaluación de calidad de vida DENOMINADOR Total pacientes con LMC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica. Cuestionario de calidad de vida.
Estándar	>75%
Referencia	(Arraras, Martínez, Manterota, & Lainez, 2004; D. Marin et al., 2010)

30	Pacientes con LMC y adherencia al tratamiento
Explicación de términos	Se recomienda medir la adherencia al tratamiento por dos métodos diferentes, que pueden ser mediante una encuesta estructurada y a través del registro de dispensaciones por parte de farmacia. Se considera una adherencia adecuada el seguimiento de tratamiento superior al 90% de las dosis prescritas.
Justificación	La adherencia es un factor crítico para el éxito terapéutico en pacientes diagnosticados de LMC.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con adherencia al tratamiento de LMC DENOMINADOR Total pacientes con tratamiento para LMC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Encuesta al paciente y registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia.
Estándar	90 %
Referencia	(de Almeida, Fogliatto, & Couto, 2014; D. Marin et al., 2010; Noens et al., 2009, 2014)

31	Pacientes con LMC satisfechos con la atención sanitaria recibida
Explicación de términos	La satisfacción es el bienestar originado cuando uno ve cubiertas sus necesidades. Las encuestas de satisfacción tienen el objetivo de obtener un conocimiento riguroso de la percepción y valoración del paciente sobre la atención recibida, para transformarlo en herramientas de gestión que contribuyan a identificar problemas y diseñar medidas apropiadas para solucionarlos.
Justificación	La satisfacción del paciente con la atención sanitaria recibida es un indicador básico del resultado global del proceso asistencial, constituyendo un objetivo de primer orden. Refleja la opinión de los pacientes y es una medida significativa de resultado de la atención sanitaria, en este caso, en relación a la LMC.
Dimensión	Satisfacción
Fórmula	NUMERADOR Pacientes diagnosticados de LMC satisfechos con la atención recibida DENOMINADOR Total de pacientes diagnosticados de LMC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Encuesta de satisfacción
Estándar	>80%
Referencia	(Hirji et al., 2013; Noens et al., 2014)

32	Pacientes con LMC con efectos adversos
Explicación de términos	Pacientes que durante el tratamiento a LMC, ha presentado <i>algún evento</i> adverso.
Justificación	Los efectos adversos son unas de las causas más importantes a la hora de cambiar de tratamiento, debido a su gravedad o por la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente, lo que puede afectar a la seguridad del paciente o a la eficacia del tratamiento respectivamente.
Dimensión	Seguridad
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC con reacciones adversas DENOMINADOR Total de pacientes con LMC que presentan reacciones adversas
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Sistema de notificación de eventos adversos
Estándar	0%
Referencia	(D. Marin et al., 2010)

33	Supervivencia global de pacientes con LMC tratados con ITCs en primera línea
Explicación de términos	Medición del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad y tratados con ITCs en primera línea hasta que se produce la muerte del paciente por cualquier causa.
Justificación	La LMC, constituye en la actualidad, el paradigma de enfermedad crónica onco-hematológica, con un progresivo aumento de la supervivencia global de los pacientes tratados tras la introducción de los fármacos ITCs, lo que conlleva un progresivo aumento de la prevalencia de pacientes (se estima un incremento de pacientes con LMC en los países desarrollados de un 10% anual). En lo que se refiere a supervivencia, la supervivencia global sigue siendo el "end point" más importante.
Dimensión	Eficiencia
Fórmula	NUMERADOR Pacientes vivos con LMC y tratados con fármacos ITCs en primera línea con supervivencia global mayor de 5 años DENOMINADOR Total de pacientes con LMC (vivos + fallecidos) y tratados con fármacos ITCs en primera línea desde hace 5 años
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historias clínicas de los pacientes. Registros epidemiológicos.
Estándar	>86%
Referencia	(Druker et al., 2006; Guilhot et al., 2012)

34	Pacientes con LMC y respuesta molecular profunda
Explicación de términos	Pacientes que alcanzan respuesta molecular 4.5 ($BCR-ABL1 \leq 0.0032\%$ o $BCR-ABL1$ indetectable con más de 32.000 copias de $ABL1$ estudiadas) -5.0 ($BCR-ABL1 \leq 0.001\%$ o $BCR-ABL1$ indetectable con más de 100.000 copias de $ABL1$ estudiadas) medida por PCR cuantitativa en tiempo real a lo largo de la evolución de la patología.
Justificación	Uno de los objetivos básicos del tratamiento es asegurar una buena respuesta al mismo, siendo un elemento imprescindible alcanzar una respuesta molecular profunda que minimice el riesgo de progresión de la enfermedad al tiempo que permita seleccionar pacientes para una posible retirada futura del tratamiento con ITCs, en aquéllos que los utilicen como terapia.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes que alcanzan a lo largo del tiempo y con cualquier ITC la respuesta molecular profunda en, al menos, dos determinaciones espaciadas un periodo de 6 meses DENOMINADOR Total de pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica de los pacientes en las que se incluyan los resultados de biología molecular
Estándar	45%
Referencia	(Jabbour et al., 2014; Kantarjian et al., 2012; Lauseker et al., 2014)

35 Supervivencia libre de progresión de pacientes con LMC	
Explicación de términos	Tiempo transcurrido desde el inicio tratamiento con ITC hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa. En el caso de la LMC, se podría definir como la transformación de una LMC en fase crónica a fases avanzadas de la enfermedad: fase acelerada o crisis blástica. También requiere un periodo de observación, aunque menor que la SG y se puede medir en todos los pacientes, respondedores al tratamiento o no. En LMC, solo se tiene en consideración como eventos para el cálculo de la SLP, la muerte del paciente y la progresión a FA o CB.
Justificación	La progresión a FA o CB de un paciente en FC con tratamiento ITC para su LMC, muestra la metamorfosis de la enfermedad, y el fracaso del tratamiento establecido.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Número de pacientes en tratamiento con LMC que no progresan a FA o CB DENOMINADOR Total de pacientes tratados por LMC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica de los pacientes. Registros epidemiológicos.
Referencia	(Druker et al., 2006; Guilhot et al., 2012)

36 Pacientes con nivel de <i>BCR-ABL1</i> inferior al 10% a los 3 meses	
Explicación de términos	Pacientes que a los tres meses de iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosin cinasa presentan un <i>BCR-ABL1</i> inferior al 10% medido por PCR cuantitativa en tiempo real.
Justificación	Presentar un nivel de <i>BCR-ABL1</i> menor del 10% a los tres meses de iniciado el tratamiento es el único factor pronóstico que indica una mejora significativa de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la posibilidad de alcanzar una respuesta molecular completa a los 8 años. Una cuantificación de <i>BCR-ABL1</i> >10% ensombrece el pronóstico y justificaría un cambio precoz en el tratamiento mediante el cambio de inhibidor.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con un nivel de <i>BCR-ABL1</i> <10% a los tres meses de iniciado el tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa DENOMINADOR Total de pacientes diagnosticados de LMC que inician tratamiento con un ITC y a los tres meses se cuantifica el nivel de <i>BCR-ABL1</i> mediante PCR cuantitativa en tiempo real
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica de los pacientes en las que se incluyan los resultados de biología molecular
Estándar	75%
Referencia	(Druker et al., 2006; David Marin et al., 2012)

37 Pacientes con LMC derivados a trasplante alogénico	
Explicación de términos	El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es un complejo proceso médico que debe ser realizado en centros especializados y con experiencia.
Justificación	El único tratamiento que, hasta el momento, ha demostrado ser curativo en la leucemia mieloide crónica es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. No obstante, la morbi-mortalidad del procedimiento y su limitación a pacientes con buen ECOG y una edad inferior a 70 años, sumados a los resultados obtenidos con los ITCs, ha derivado en la utilización de dichos fármacos como tratamiento de primera línea, quedando el trasplante limitado a unas determinadas indicaciones como pacientes intolerantes o sin respuesta a los ITCs, pacientes con mutaciones resistentes a los ITCs, aquéllos que son diagnosticados en fase blástica o esos otros que progresan a fase acelerada o blástica desde fase crónica estando en tratamiento con un ITC.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC derivados a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en un año DENOMINADOR Total de pacientes con leucemia mieloide crónica
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica de los pacientes y registros de trasplante alogénico de cada centro
Estándar	<5%
Referencia	(Michele Bacarani et al., 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2014; Pavlů & Apperley, 2013)

38 Pacientes con LMC tratados con ITCs a los que se les realiza conciliación de medicamentos	
Explicación de términos	Pacientes a los que se les ha registrado la medicación domiciliaria para el control de interacciones o posibles contraindicaciones.
Justificación	Los ITCs se metabolizan por diferentes isoenzimas del CYP450 e interacciona con otras proteínas implicadas en procesos de absorción, que suelen compartir con otros muchos fármacos, dando lugar a tratamientos ineficaces o aparición de reacciones adversas.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes en tratamiento con LMC y en tratamiento con ITCs a los que se le ha conciliado el tratamiento DENOMINADOR Total de pacientes con LMC y en tratamiento con ITCs
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica
Estándar	90%
Referencia	(Haouala et al., 2011)

39	Pacientes con LMC que comienzan tratamiento con un inhibidor de la tirosin cinasa (ITC) de segunda generación
Explicación de términos	Desde su aprobación en 2011 para su uso fuera de ensayo clínico, los ITC de segunda generación (nilotinib y dasatinib) en primera línea de tratamiento de la LMC, constituyen junto a imatinib, según guías de monitorización y tratamiento internacionales, las tres alternativas terapéuticas de la actualidad. Según los ensayos clínicos Dasision y ENESTnd, actualizados a 48 y 60 meses respectivamente, dasatinib y nilotinib han demostrado superioridad estadísticamente significativa en cuanto a SLE y SLP a fases aceleradas frente a imatinib (no superioridad en cuanto a SG, si bien es necesario mayor seguimiento) y con un mejor perfil de tolerancia. Así mismo, en ambos ensayos, los pacientes tratados con dasatinib y nilotinib frente a imatinib, conseguían respuestas más precoces y profundas respecto a la rama de pacientes tratados con imatinib.
Justificación	Si el objetivo actual en el tratamiento de la LMC es conseguir respuestas cada vez más profundas y precoces, con el fin de poder discontinuar el tratamiento, el paciente debería comenzar tratamiento con un ITC2G, ya que se ha demostrado con significación estadística, que dasatinib y nilotinib conseguían respuestas moleculares más profundas al mes 3 de tratamiento frente a los pacientes tratados con imatinib, lo que se ha constituido como un factor pronóstico independiente.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC-Fase Crónica tratados de novo con ITC2G DENOMINADOR Total de pacientes tratados con ITCs.
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historias clínicas. Registros epidemiológicos.
Estándar	>60%
Referencia	(Hochhaus, 2013; Kantarjian et al., 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2014)

40	Pacientes con LMC correctamente informados
Explicación de términos	Es aquel que al que se le ha explicado en términos comprensibles en qué fase se encuentra la LMC, su tratamiento, como será la experiencia y cuanto durará, frecuencia de análisis de sangre o de médula ósea para determinar la eficacia, efectos secundarios, que puede hacer para prepararse para el tratamiento, opciones de trasplante de células madre, pronóstico, probabilidades de que la leucemia regrese cuando esté en remisión, importancia de la adherencia al tratamiento y comunicación de inicio de otros tratamientos mientras dure el proceso.
Justificación	Un paciente informado estará en mejor disposición de cumplir su tratamiento, será más colaborador, tendrá mitigado sus miedos, favorecerá la confianza con su médico e incrementará su satisfacción y el cumplimiento terapéutico.
Dimensión	Satisfacción
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC correctamente informados DENOMINADOR Pacientes con LMC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Encuesta a pacientes
Estándar	90%
Referencia	(D. Marin et al., 2010)

41	Pacientes con LMC y fracaso del tratamiento más estudio de mutaciones
Explicación de términos	Las mutaciones en el gen <i>ABL1</i> son una de las principales causa de fracaso al tratamiento con ITCs en pacientes con LMC.
Justificación	Ante un paciente con LMC y fallo en el tratamiento con un ITCs determinado, es necesario realizar un estudio mutacional para conocer si ésta es la causa del fracaso de tratamiento. Si el paciente presenta una mutación en el gen <i>ABL1</i> , su identificación nos permitirá elegir el ITCs de segunda línea más adecuado, pues cada uno de ellos presenta eficacia o resistencia a unas determinadas mutaciones.
Dimensión	Calidad científico-técnica
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC y fracaso terapéutico a un ITC a los que se les ha realizado un estudio de mutaciones del gen <i>ABL1</i> DENOMINADOR Total de pacientes con LMC y fracaso terapéutico a un ITC
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica del paciente
Estándar	>75%
Referencia	(Soverini et al., 2011)

42	Pacientes con LMC y monitorización molecular fuera de indicación
Explicación de términos	Pacientes a los que se les ha realizado pruebas moleculares sin estar indicada en protocolo del hospital o guías de práctica clínica.
Justificación	No es eficiente realizar más pruebas moleculares de las establecidas por guías o protocolos, en la monitorización del paciente con LMC.
Dimensión	Eficiencia
Fórmula	NUMERADOR Pacientes con LMC y tratamiento con ITCs a los que se les ha realizado pruebas moleculares no indicadas según protocolo o guías DENOMINADOR Total de pacientes con LMC en tratamiento con ITCs
Tipo	Resultados
Fuente de datos	Historia clínica
Estándar	<5 %
Referencia	(M. Baccarani et al., 2009; Michele Baccarani et al., 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2014)

Glosario de abreviaturas

Glosario de abreviaturas

BOE	Boletín Oficial del Estado
BOJA	Boletín Oficial de la Junta de Andalucía
CB	Crisis Blástica
CI	Consentimiento Informado
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
ESMO	European Society of Medical Oncology
FA	Fase Acelerada
FC	Fase Crónica
FISH	Hibridación in situ fluorescente
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IMC	Índice de masa corporal
ITB	Índice Tobillo - Brazo
ITC	Inhibidores de la Tirosina Cinasa
ITK	Inhibidores de la Tirosina Kinasa
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
MO	Médula ósea
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Ph+	Cromosoma Philadelphia +
RQ - PCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SLP	Supervivencia libre de progresión
SP	Sangre periférica

Referencias

Referencias

- Amenábar, J. J. (2002). [Health registries, a current necessity]. *Nefrología: Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrología*, 22(2), 104–105.
- Arraras, J., Martínez, M., Manterota, A., & Lainez, N. (2004). Evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. El grupo de calidad de vida de lo EORTC. *Psicooncología*, 1, 87–98.
- Baccarani, M., Dreyling, M., & ESMO Guidelines Working Group. (2009). Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20 Suppl 4, 105–107. doi:10.1093/annonc/mdp143
- Baccarani, M., Pileri, S., Steegmann, J.-L., Muller, M., Soverini, S., Dreyling, M., & ESMO Guidelines Working Group. (2012). Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23 Suppl 7, vii72–77. doi:10.1093/annonc/mds228
- Baccarani, Michele, Deininger, M. W., Rosti, G., Hochhaus, A., Soverini, S., Apperley, J. F., ... Hehlmann, R. (2013). European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 122(6), 872–884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569
- Björkholm, M., Ohm, L., Eloranta, S., Derolf, A., Hultcrantz, M., Sjöberg, J., ... Dickman, P. W. (2011). Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(18), 2514–2520. doi:10.1200/JCO.2011.34.7146
- Breccia, M., & Alimena, G. (2013). Occurrence and current management of side effects in chronic myeloid leukemia patients treated frontline with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Research*, 37(6), 713–720. doi:10.1016/j.leukres.2013.01.021
- Burmeister, T., & Reinhardt, R. (2008). A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leukemia Research*, 32(4), 579–585. doi:10.1016/j.leukres.2007.08.017
- Campillo Artero, C. (2011). [Clinical registries: practical recommendations for its creation]. *Medicina Clínica*, 136(4), 163–166. doi:10.1016/j.medcli.2009.06.031
- Contel, J. C., Muntané, B., & Camp, L. (2012). [Care of the chronic patient in a complex situation: the challenge of building an integrated care scenario]. *Atención Primaria / Sociedad Española De Medicina De Familia Y Comunitaria*, 44(2), 107–113. doi:10.1016/j.aprim.2011.01.013
- Cross, N. C. P., White, H. E., Müller, M. C., Saglio, G., & Hochhaus, A. (2012). Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 26(10), 2172–2175. doi:10.1038/leu.2012.104
- De Almeida, M. H., Fogliatto, L., & Couto, D. (2014). Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 36(1), 54–59. doi:10.5581/1516-8484.20140014
- Del Cañizo, C. (2010). Estudio inicial del paciente con leucemia mieloide crónica. In F. Cervantes & J.-L. Steegmann (Eds.), *Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica* (pp. 9–10). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Retrieved from http://imaidea.net/imaidea_files/Presupuesto_APPS/GUIAS%20LMC/GuiasLMC_10.pdf

Druker, B. J., Guilhot, F., O'Brien, S. G., Gathmann, I., Kantarjian, H., Gattermann, N., ... IRIS Investigators. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 355(23), 2408–2417. doi:10.1056/NEJMoa062867

Efficace, F., Rosti, G., Aaronson, N., Cottone, F., Angelucci, E., Molica, S., ... Baccarani, M. (2014). Patient-versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 99(4), 788–793. doi:10.3324/haematol.2013.093724

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). (n.d.-a). *Ficha Técnica Bosulif®*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). (n.d.-b). *Ficha Técnica Iclusig®*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf

Goldman, J. (1997). ABC of clinical haematology. Chronic myeloid leukaemia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7081), 657–660.

Gugliotta, G., Castagnetti, F., Fogli, M., Cavo, M., Baccarani, M., & Rosti, G. (2013). Impact of comorbidities on the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine-kinase inhibitors. *Expert Review of Hematology*, 6(5), 563–574. doi:10.1586/17474086.2013.837279

Guilhot, J., Baccarani, M., Clark, R. E., Cervantes, F., Guilhot, F., Hochhaus, A., ... Hehlmann, R. (2012). Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. *Blood*, 119(25), 5963–5971. doi:10.1182/blood-2011-10-383711

Gutierrez Bezón, C., Jiménez Rojas, C., & Corregidor Sánchez, A. (2006). Capítulo 7. El equipo interdisciplinar. In *Tratado de Geriatria para residentes*. Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia.

Haouala, A., Widmer, N., Duchosal, M. A., Montemurro, M., Buclin, T., & Decosterd, L. A. (2011). Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*, 117(8), e75–87. doi:10.1182/blood-2010-07-294330

Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., Allan, N. C., Baccarani, M., Kluin-Nelemans, J. C., ... Ansari, H. (1998). 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. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(11), 850–858.

Hasford, Joerg, Baccarani, M., Hoffmann, V., Guilhot, J., Saussele, S., Rosti, G., ... Hehlmann, R. (2011). Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*, 118(3), 686–692. doi:10.1182/blood-2010-12-319038

Hehlmann, R. (2012). *Abstract [67] Complete Molecular Remission (CMR 4.5) of CML Is Induced Faster by Dose – Optimized Imatinib and Predicts Better Survival – Results From the Randomized CML-Study IV*. Presented at the 54th American Society of Hematology (ASH), Atlanta.

Hirji, I., Gupta, S., Goren, A., Chirovsky, D. R., Moadel, A. B., Olavarria, E., ... Davis, C. C. (2013). Chronic myeloid leukemia (CML): association of treatment satisfaction, negative medication experience and treatment restrictions with health outcomes, from the patient's perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 167. doi:10.1186/1477-7525-11-167

Hochhaus, A. (2012, June 14). *Molecular response kinetics and BCR-ABL reductions in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up*. Presented at the 17th Congress of the European Hematology Association (EHA), Amsterdam, The Netherlands.

Hochhaus, A., Hughes, T. P., Saglio, G., Guilhot, F., Al-Ali, H. K., Rosti, G., ... Kantarjian, H. M. (2012). Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Based On Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data From Enestnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients). *ASH Annual Meeting Abstracts*, 120(21), 167.

Hochhaus, A. K., Dong-Wook Shah, Neil P. Mayer, Jiri Rowlings, Philip Nakamae, Hirohisa Bradley-Garelik, M. Brigid Mohamed, Hesham Kantarjian, Hagop M. Saglio, Giuseppe. (2013). Four-Year (Yr) Follow-Up Of Patients (Pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) Receiving Dasatinib Or Imatinib: Efficacy Based On Early Response. *Blood*, 122(21), 653–653.

Hochhaus, A. H., Timothy P. Clark, Richard E. Nakamae, Hirohisa Kim, Dong-Wook Jootar, Saengsuree Etienne, Gabriel Flinn, Ian Lipton, Jeffrey H. Pasquini, Ricardo Moiraghi, Beatriz Kemp, Charisse Fan, Xiaolin Menssen, Hans D. Kantarjian, Hagop M. Larson, Richard A. (2013). ENESTnd Update: Nilotinib (NIL) Vs Imatinib (IM) In Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) and The Impact Of Early Molecular Response (EMR) and Sokal Risk At Diagnosis On Long-Term Outcomes. *Blood*, 122(21), 92–92.

Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2014). Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *American Journal of Hematology*, 89(5), 547–556. doi:10.1002/ajh.23691

Jabbour, E., Kantarjian, H. M., Saglio, G., Steegmann, J. L., Shah, N. P., Boqué, C., ... Hochhaus, A. (2014). Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*, 123(4), 494–500. doi:10.1182/blood-2013-06-511592

Kantarjian, H. M., Kim, D.-W., Issagarisil, S., Clark, R. E., Reiffers, J., Nicolini, F. E., ... Larson, R. A. (2012). Enestnd 4-Year (y) Update: Continued Superiority of Nilotinib Vs Imatinib in Patients (pts) with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *ASH Annual Meeting Abstracts*, 120(21), 1676.

Kantarjian, H., Shah, N. P., Hochhaus, A., Cortes, J., Shah, S., Ayala, M., ... Baccarani, M. (2010). Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 362(24), 2260–2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315

Kim, T. D., Rea, D., Schwarz, M., Grille, P., Nicolini, F. E., Rosti, G., ... le Coutre, P. D. (2013). Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*, 27(6), 1316–1321. doi:10.1038/leu.2013.70

Larson, R. A., Hochhaus, A., Hughes, T. P., Clark, R. E., Etienne, G., Kim, D.-W., ... Kantarjian, H. M. (2012). Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*, 26(10), 2197–2203. doi:10.1038/leu.2012.134

Lauseker, M., Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., & for the German CML Study Group. (2014). The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*, 123(16), 2494–2496. doi:10.1182/blood-2013-11-539742

Marin, D., Bazeos, A., Mahon, F. X., Eliasson, L., Milojkovic, D., Bua, M., ... Khorashad, J. S. (2010). Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*, 28(14), 2381–2388. doi:10.1200/JCO.2009.26.3087

Marin, David, Ibrahim, A. R., Lucas, C., Gerrard, G., Wang, L., Szydlo, R. M., ... Foroni, L. (2012). Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(3), 232–238. doi:10.1200/JCO.2011.38.6565

National Comprehensive Cancer Network. (2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network. Retrieved from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Noens, L., Hensen, M., Kucmin-Bemelmans, I., Lofgren, C., Gilloteau, I., & Vrijens, B. (2014). Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica*, 99(3), 437–447. doi:10.3324/haematol.2012.082511

Noens, L., van Lierde, M.-A., De Bock, R., Verhoef, G., Zachée, P., Berneman, Z., ... Abraham, I. (2009). Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*, 113(22), 5401–5411. doi:10.1182/blood-2008-12-196543

Pavlu, J., & Apperley, J. F. (2013). Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 8(1), 43–51. doi:10.1007/s11899-012-0149-7

Quintás-Cardama, A., & Jabbour, E. J. (2013). Considerations for early switch to nilotinib or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia with inadequate response to first-line imatinib. *Leukemia Research*, 37(5), 487–495. doi:10.1016/j.leukres.2013.01.006

Rector, J. T., Veillon, D. M., Schumacher, H. R., & Cotelingam, J. D. (1998). The chronic leukemias of myeloid origin. *The Free Library*. Retrieved from [http://www.thefreelibrary.com/The chronic leukemias of myeloid origin.-a053552107](http://www.thefreelibrary.com/The+chronic+leukemias+of+myeloid+origin.-a053552107)

Rohrbacher, M., & Hasford, J. (2009). Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 22(3), 295–302. doi:10.1016/j.beha.2009.07.007

Saglio, G., Kim, D.-W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., ... ENESTnd Investigators. (2010). Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 362(24), 2251–2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614

Sawyers, C. L. (1999). Chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 340(17), 1330–1340. doi:10.1056/NEJM199904293401706

Sokal, J. E., Cox, E. B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G. A., Robertson, J. E., ... Cervantes, F. (1984). Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 63(4), 789–799.

Soverini, S., Hochhaus, A., Nicolini, F. E., Gruber, F., Lange, T., Saglio, G., ... Martinelli, G. (2011a). BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*, 118(5), 1208–1215. doi:10.1182/blood-2010-12-326405

Soverini, S., Hochhaus, A., Nicolini, F. E., Gruber, F., Lange, T., Saglio, G., ... Martinelli, G. (2011b). BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*, 118(5), 1208–1215. doi:10.1182/blood-2010-12-326405

Storey, S. (2009). Chronic myelogenous leukaemia market. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 8(6), 447. doi:10.1038/nrd2908



Bristol-Myers Squibb