



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ASOCIADA A
ALTERACIONES CITOGENÉTICAS: REPORTE DE CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CRISTIAN FERNANDO ARÉVALO GONZALEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ASOCIADA A
ALTERACIONES CITOGENÉTICAS: REPORTE DE CASO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CRISTIAN FERNANDO ARÉVALO GONZALEZ

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Cristian Fernando Arévalo Gonzalez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400720650**. Declaro ser el autor de la obra: "**Leucemia mieloide crónica asociada a alteraciones citogenéticas: reporte de caso**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 06 de marzo de 2024



F:
Cristian Fernando Arévalo Gonzalez
C.I. **1400720650**

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA ASOCIADA A ALTERACIONES CITOGENÉTICAS: REPORTE DE CASO" realizado por **ARÉVALO GONZALEZ CRISTIAN FERNANDO** con documento de identidad No. **1400720650**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de marzo de 2024



F:
Dr. Esteban Adrian Reiban Espinoza
DIRECTOR / TUTOR

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios, quien siempre me ayudado en los momentos de dificultad dentro de mi carrera. A Lorena Gonzalez, mi madre que siempre busco la manera de apoyarme para que siga estudiando la carrera que tanto amo. También quiero dedicar mi tesis a mi amiga Tae que ya no se encuentra con nosotros pero siempre quiso verme como médico y fue pilar fundamental en los primeros ciclos.

Por último, quiero dedicar a mis amigos que siempre estuvieron ahí para darme ánimos para seguir en las dificultades y por estar siempre orgullosos de mí y estar cuando más lo necesito.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por haberme guiado por este largo camino, por brindarme fuerza en momentos difíciles y por haberme dado una vida llena de experiencias que me han enseñado mucho. A mis padres, quienes son mi motor y mi mayor inspiración, que ayudan a trazar mi camino a través de su amor, paciencia y buenos valores. Además, agradezco a la distinguida Universidad Católica de Cuenca por haberme permitido unirme a ella, así como a mis profesores, quienes han sido mi pilar durante toda mi carrera estudiantil. Además, agradezco a mi tutor, el Dr. Esteban Reiban, por haberme brindado la oportunidad de utilizar sus habilidades y conocimientos para ayudarme a crear el presente Análisis de Caso Clínico.

RESUMEN

Antecedentes: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) constituye un desafío clínico marcado por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), resultado de la fusión del gen BCR-ABL1, detectado en más del 90% de los casos. A pesar de los avances con inhibidores de la tirosina quinasa, como el Imatinib, que han mejorado la supervivencia, pacientes con alteraciones citogenéticas adicionales presentan resistencia al tratamiento y un pronóstico desfavorable. En un caso específico, con una duplicación del cromosoma Filadelfia, se intervino con Imatinib, demostrando eficacia en la reducción de la proliferación de células malignas. **Presentación del caso:** Paciente masculino de 27 años de edad presenta angustia, diaforesis, astenia progresiva y mareos de 4 meses de evolución, impidiendo realice sus actividades diarias, se le realiza exámenes donde se encuentra leucocitosis con franco predominio mieloide. Se presenta una mejoría en cuanto a los síntomas iniciales, luego de 5 meses con el tratamiento. **Conclusiones:** Se destaca la importancia de monitorear alteraciones citogenéticas, como la doble Filadelfia, en Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Aunque se observa mejoría en los valores hematológicos del paciente, la respuesta molecular disminuyó al 5% del valor inicial, indicando un buen pronóstico en el tratamiento, a pesar de no alcanzar el resultado esperado. El aumento de la dosis de Imatinib a 600 mg en el tratamiento modificado genera expectativas positivas. La escasez de información destaca la necesidad de investigaciones continuas para avanzar en el tratamiento de la LMC y sus variantes citogenéticas.

Palabras clave: Crónica, Fase agresiva, Leucemia mieloide.

ABSTRACT

Background: Chronic Myeloid Leukemia (CML) represents a clinical challenge characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph), resulting from the fusion of the BCR-ABL1 gene, detected in more than 90% of cases. Patients with additional cytogenetic alterations present resistance to treatment and an unfavorable prognosis despite advances with tyrosine kinase inhibitors, such as Imatinib, which have improved survival. Intervention with Imatinib effectively reduced malignant cell proliferation in a specific case, with a duplication of the Philadelphia chromosome.

Case presentation: A 27-year-old male patient presents with distress, diaphoresis, progressive asthenia, and dizziness over four months, hindering his daily activities. Tests reveal leukocytosis with a clear myeloid predominance. Improvement in initial symptoms is observed after five months of treatment.

Conclusions: The importance of monitoring cytogenetic alterations, such as double Philadelphia chromosome, in Chronic Myeloid Leukemia (CML) is emphasized. Although improvement is observed in the patient's hematological values, the molecular response decreased to 5% of the initial value, indicating a good prognosis in treatment despite not achieving the expected outcome. Increasing the Imatinib dosage to 600 mg in modified treatment generates positive expectations. The information scarcity highlights the need for continuous research to advance the treatment of CML and its cytogenetic variants.

Keywords: Chronic, Aggressive phase, Myeloid leukemia.

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
REPORTE DEL CASO	11
Biometría hemática (18-8-2021 y 1-2-2023)	12
Biometría hemática (2-2-2023)	13
Aspiración de medula ósea	14
Porcentaje de células diferenciadas	15
Descripción de lo observado en la figura 1:	16
Diagnóstico definitivo	16
Citogenética en medula ósea	16
Biometría hemática (22-5-2023 y 27-6-2023)	17
Evolución del paciente después del tratamiento	19
Biometría hemática (24-8-2023 y 14-11-2023)	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
CONFLICTO DE INTERESES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	29
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL ..	29

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) representa un desafío clínico significativo, siendo un cáncer sanguíneo caracterizado por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), resultado de una alteración genética que origina la fusión del gen BCR-ABL1, el cual está presente en más del 90% de los casos, esta es la primera neoplasia maligna asociada con anomalías citogenéticas y moleculares específicas (1,2). La evolución de la LMC, desde su fase crónica hasta la fase de crisis acelerada y blástica, se encuentra frecuentemente ligada a cambios citogenéticos en su desarrollo. A escala global, la tasa de incidencia anual oscila entre un caso y dos casos por 100.000 habitantes (2). Una tasa de alteraciones citogenéticas adicionales progresivamente creciente: menos del 5% en la fase crónica, en torno al 30% en la fase acelerada y alcanzando hasta un 80% en la fase de crisis blástica. Aunque el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, como el Imatinib, ha marcado un hito en la gestión de la LMC y ha mejorado considerablemente la supervivencia, existe un subgrupo de pacientes que presenta alteraciones citogenéticas adicionales, exacerbando la complejidad y resistencia al tratamiento convencional (3,4).

Estas alteraciones citogenéticas suplementarias, ya sean mutaciones en genes específicos o cambios estructurales en el cromosoma Filadelfia, se asocian con un pronóstico desfavorable (5,6). La presencia de estas modificaciones moleculares se traduce en una respuesta menos efectiva a los inhibidores de la tirosina quinasa, con un curso clínico más agresivo y una menor supervivencia general (6). A pesar de los avances en terapias de segunda y tercera generación, la insuficiencia de respuestas óptimas en esta subpoblación de pacientes destaca la necesidad apremiante de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas (7,8).

La problemática radica en la resistencia al tratamiento, recaídas frecuentes y la limitada probabilidad de respuestas moleculares profundas en estos pacientes, subrayando la urgencia de investigaciones y desarrollos en nuevos fármacos y enfoques terapéuticos (9). Abordar

específicamente las alteraciones moleculares asociadas con las LMC y alteraciones citogenéticas adicionales se presenta como un imperativo para mejorar la respuesta al tratamiento y, en última instancia, elevar la supervivencia de esta subpoblación de pacientes (10,11).

En el presente caso, el paciente presenta una duplicación del cromosoma Filadelfia (Ph+) lo que se relaciona con una sobreexpresión de la proteína BCR-ABL y se considera un cariotipo complejo. Se realizó una intervención terapéutica farmacológica con Imatinib el cual es un fármaco utilizado en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, especialmente la leucemia mieloide crónica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas tirosina quinasa, las cuales desempeñan un papel en la señalización celular y el crecimiento incontrolado de las células cancerosas(12,13). Al unirse a estas enzimas, el Imatinib interrumpe su actividad, lo que conlleva a la disminución en la proliferación de las células malignas. Estudios han demostrado la alta eficacia del Imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, con una considerable cantidad de pacientes logrando respuestas completas en diversos aspectos, lo que indica mejoría en los síntomas y en la supervivencia (11,14).

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 27 años de edad, oriundo del Cantón Cuenca, de la provincia del Azuay, acude al centro de salud, al referir que desde hace cuatro meses presenta cuadros de sensación de angustia en la noche, acompañados de astenia progresiva, mareos y diaforesis, se niega la presencia de fiebre o sangrados, estos síntomas han incrementado en la última semana, lo que impide que el paciente realice sus actividades diarias.

El paciente no refiere tener antecedentes médicos y psicosociales de importancia, en los antecedentes familiares el padre padece de diabetes mellitus e hipertensión arterial, sin intervenciones pasadas.

En el examen físico no se observó anomalías, ni alteraciones en los diferentes sistemas, lo único relevante que se llegó a destacar en la inspección y palpación del abdomen la presencia de una esplenomegalia de 8cm por debajo del borde costal. En cuanto a los signos vitales se evidencia una FC de 107pm y un IMC de 33 (obesidad tipo 1).

Se solicita exámenes de sangre, hemograma completo y química sanguínea con perfil hepático, Test de hemostasia, hemograma de Schilling y se programa aspirado de medula ósea con estudio citogenético. Se realizó una biometría hemática y química sanguínea anterior con fecha de 18-8-2021 y una actual con fecha de 1-2-2023 (**Tab. 1**).

Biometría hemática (18-8-2021 y 1-2-2023)

Parámetros	18-8-2021	1-2-2023	Unidad	Valores referenciales
Biometría hemática				
Leucocitos	14.88	184.59	10 ⁹ /l	5.00-10.00
Linfocitos	27.6	4.5	%	21.0-40.0
Granulocitos Inmaduros IG	-	29.20	%	Menor a 0.50
Monocitos	2.2	6.6	%	3-7
Eosinófilos	5.6	5.6	%	0.0-5.0
Basófilos	5.5	3.7	%	0.0-1.5
Eritrocitos	5.84	4.1	10 ¹² /l	4.50-5.50
Hemoglobina	15	12.01	g/dl	14.0-17.4
Hematocrito	47.9	36.90	%	45.0-52.0
Plaquetas	648	613	10 ⁹ /l	150-400
Química sanguínea				

Ácido úrico	3.08	2.34	mg/dl	3.2-7.2
HDL Colesterol	54.16	25.66	mg/dl	35-85
Seroimmunología				
PCR Ultrasensible	-	5.86	mg/dl	Menor a 5.0

Tabla 1. Biometría hemática, Química sanguínea y Seroimmunología. En negrita se encuentra los valores alterados comparados en diferentes años, se colocó valores referenciales para mejor interpretación.

Fuente: Arévalo, C. Laboratorio clínico inmunológico-hormonas. Dr. Reiban, A.

En la (Tabla 1) se demuestra la progresión de la enfermedad en un período de 6 meses. Se observa un aumento notorio de leucocitos, con franco predominio mieloide, una disminución del porcentaje de linfocitos, trombocitosis que se mantiene y se evidencia anemia que previamente el paciente no tenía y se mantiene a las 24 horas como se puede ver en la tabla 2.

Biometría hemática (2-2-2023)

Parámetros	2-2-2023	Unidad	Valores referenciales
Biometría hemática			
Leucocitos	202.65	10 ⁹ /l	3.50-9.50
Recuento de glóbulos rojos	4.00	10 ¹² /l	4.30-5.80
Hemoglobina	12.8	g/dL	13.0-17.5
Hematocrito	35.7	%	40.0-50.0
Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC)	35.9	g/l	31.6-35.0
Plaquetas	663	10 ⁹ /l	125-350
Procalcitonina (PCT)	0.681	%	0.108-0.282
Fosfolipasa C (P-LCC)	255	10 ⁹ /l	30-90
Test hemostasia			

T. de Sangría	1'40"	-	-
T. de Coagulación	9'40"	-	-
T.P Digital	12''=100 %INR:1	-	TP= 11''- 13'' 0.9-1.3
T.P.T.	38''	-	30'' – 40''
Química sanguínea			
Proteínas totales	8.30	gr%	6-8
Globulinas	3.39	gr%	2.5-3.0
Gama-glutamyl-transferasa (GGT)	70	u/l	8-61
LDH	789	u/l	135-250

Tabla 2. Biometría hemática, Test hemostasia, Química sanguínea. En negrita se encuentra los valores alterados, se colocó valores referenciales para mejor interpretación.

Fuente: Arévalo, C. Laboratorio clínico inmunológico-hormonas. Dr. Reiban, A.

En la (Tabla 2) se destaca los valores alterados en la fecha de un día después del último examen de sangre (2-2-2023), donde se mantiene la hiperleucocitosis, y además se evidencia DHL alta en su contexto.

Posterior a los exámenes de sangre se realizó, la biopsia de medula ósea, con el fin de llegar a un diagnóstico definitivo:

Aspiración de medula ósea

- **Celularidad:** Hemodiluido, no valorable.
- **Megacariocitos:** No valorable.

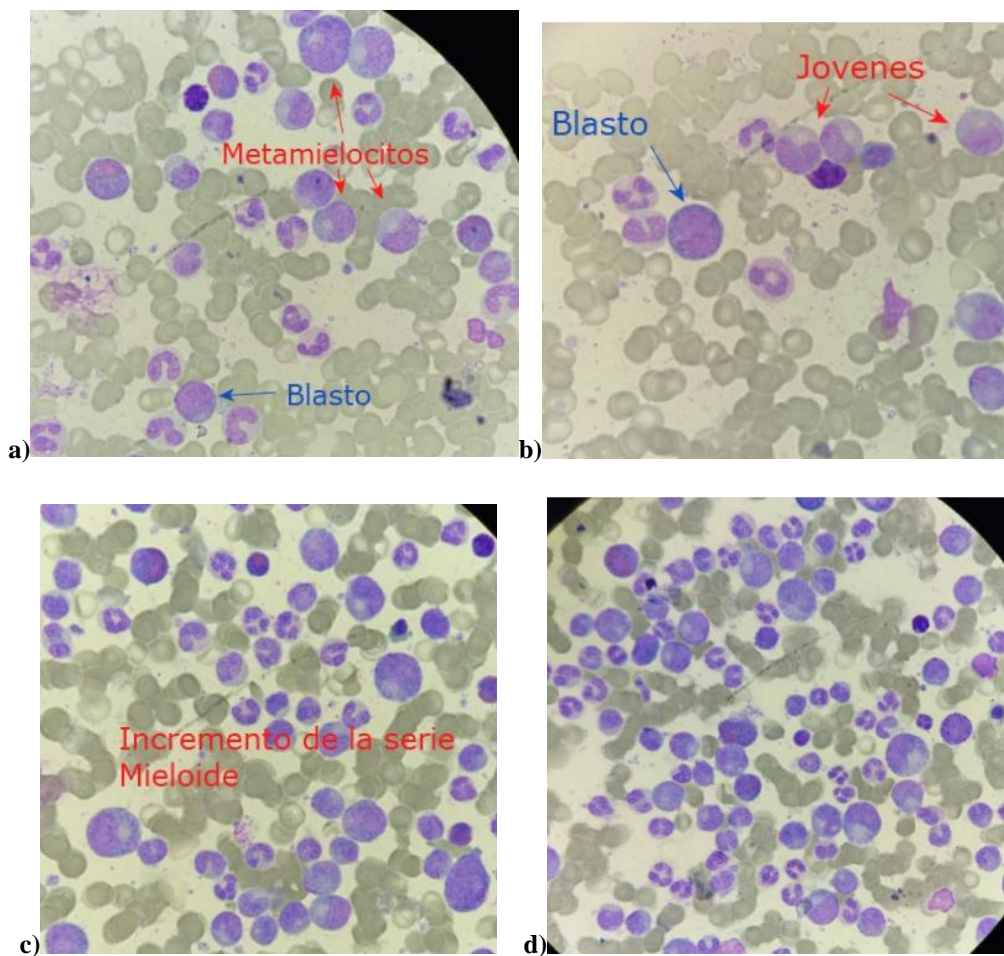


Figura 1. Estudio de Aspirado de Médula Ósea imagen microscópica. Se señala las células diferenciadas.

Fuente: Dr. Reiban, A. Clínica Latino.

Porcentaje de células diferenciadas

Granulocitos Adultos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
43%	4%	2%	5%	3%
Granulocitos Jóvenes	Eritroblastos	Células plasmáticas	Blastos	
31%	6%	1%	5%	

Tabla 3. Interpretación porcentual de las células encontradas en examen microscópico. Revisar Figura 1.

Fuente: Arévalo, C. Clínica Latino. Dr. Reiban, A.

Descripción de lo observado en la figura 1:

- **Serie roja:** Con adecuada maduración.
- **Serie blanca:** Incremento de la relación mieloide eritroide 6 a 1, se observan blastos de estirpe mieloide.
- **Serie plaquetaria:** Megacariocitos de características normales, algunos pequeños e hipolubulados < 10%.
- **Observaciones:** Médula ósea sugerente de neoplasia mieloproliferativa crónica.

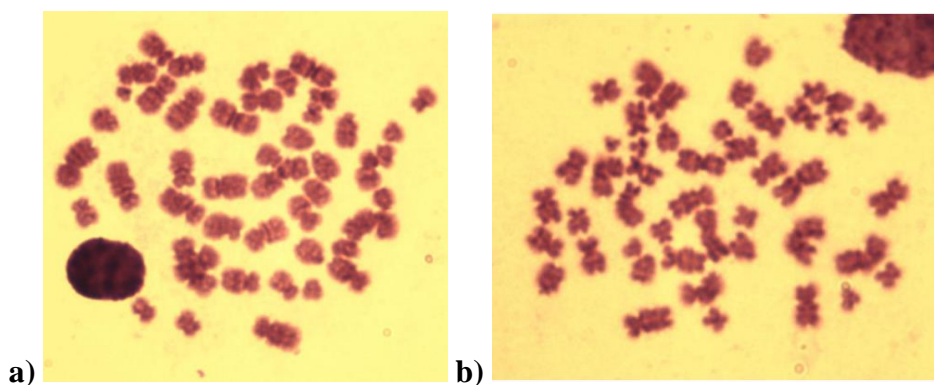
Diagnóstico definitivo

Después de los estudios realizados se llegó a la conclusión diagnóstica de la presencia de una leucocitosis a expensas de una serie mieloide, anemia leve y trombocitosis, luego de los exámenes solicitados se determina como diagnóstico definitivo una leucemia mieloide crónica (C92.1) en fase crónica.

Por último se le realizó un estudio de citogenética de la médula ósea:

Citogenética en médula ósea

Se recibe muestra de Médula Ósea en tubo con heparina, tomada fuera de esta Institución, donde se investigan 20 Metafases, de cromosomas cortos, mediante Bandas GTG. A partir de técnicas de Citogenética Convencional se identifican dos clones celulares patológicos relacionadas:



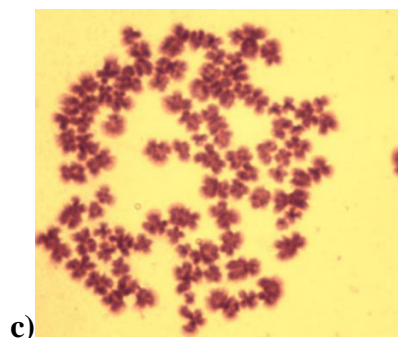


Figura 2. Imagen del cariotipo “46,XYqh+,t(9;22)(q34;q11),22pstk+ [13] / 92,sl x2 [2] / 46,XYqh+,22pstk+ [5]”.

Fuente: Dr. Reiban, A. Laboratorio de especialidades bioquímicas de alta complejidad.

- Primera clona (Imagen a): Clona celular diploide con translocación entre los cromosomas 9 y 22 además de ligero polimorfismo Yqh+ y 22pstk+, 65 % del material analizado (**Fig. 2**).
- Segunda clona (Imagen b): Clona celular tetraploide con doble translocación entre los cromosomas 9 y 22, dobles polimorfismos Yqh+ y 22pstk, 10 % de material estudiado; el 25 % de las metafases exploradas son diploides con ligeros polimorfismos Yqh+ y 22pstk (**Fig. 2**).
- En la imagen c de la figura 1 se observa el cariotipo complejo interpretado como: 46,XYqh+,t(9;22)(q34;q11),22pstk+ [13] / 92,sl x2 [2] / 46,XYqh+,22pstk+ [5].

El enfoque terapéutico fue la administración del Imatinib 400mg VO cada 24 horas, con la espera de una mejoría hematológica, se debe realizar controles para observar evolución de la enfermedad.

Posterior a eso luego de algunos meses de tratamiento con el fármaco se realiza dos exámenes de sangre con un mes de diferencia donde se observa los siguientes resultados:

Biometría hemática (22-5-2023 y 27-6-2023)

Parámetros	22-5-2023	27-06-2023	Unidad	Valores referenciales
Biometría hemática				

Leucocitos (WBC)	7.57	6.06	x10 ³ /ul	4.50-10.00
Hemoglobina (HGB)	13.9	14.2	g/dl	14.0-18.0
Hematocrito (HCT)	43.0	43.2	%	42.0-52.0
Volumen copr. medio (MCV)	76.0	75.8	fl	80.0-94.0
Conc. media hemog. (MCH)	24.6	24.9	pg	27.0-31.2
Conc. corp. media (MCHC) hemo	32.3	32.9	g/dl	32.0-36.0
Diámetro glob. medio (RDW)	42.5	51.9	fl	47.1- 45.7
Volumen medio plaquetario MPV	10.2	8.9	fl	9.4-12.4
Monocitos	0.14	0.17	x10 ³ /ul	0.30-0.80
Eosinófilos	0.82	0.34	x10 ³ /ul	0.00 - 0.70
Linfocitos	2.83	3.16	x10 ³ /ul	1.10-3.20
Neutrófilos	3.68	2.32	x10 ³ /ul	2.20-4.80
Basófilos	0.08	0.04	x10 ³ /ul	0.01-0.08
Plaquetas	459	314	x10 ³ /ul	130-400
Ancho de Distribución GR CV %	15.8	19.8	%	11.5-15.5
Recuento de glóbulos rojos	5.66	5.70	M/uL	4.70-6.10
Monocitos %	1.8	2.8	%	5.5-11.7
Eosinófilos %	10.8	5.6	%	0.9-2.9

Linfocitos %	37.4	52.1	%	40.5-45.5
Neutrófilos %	48.6	38.3	%	40.0-65.0
Basófilos %	1.1	0.7	%	0.2-1.0
CELULAS BLANCAS INMADURAS	0.02	0.03	- 10 ³ /uL	
CELULAS BLANCAS INMADURAS %	0.30	0.50	%	

Tabla 4. Biometría hemática. En negrita se encuentra los valores alterados comparados en diferentes meses, se colocó valores referenciales para mejor interpretación.

Fuente: Arévalo, C. Hospital de especialidades José Carrasco Arteaga (IESS).

En la (Tabla 4) se observa algunas diferencias en los valores en cuanto a las diferentes fechas, donde se nota que los valores de los leucocitos se encuentran en parámetros normales, además se evidencia una mejoría en la hemoglobina indicando que ya no existe presencia de anemia en comparación de los primeros exámenes, y además el valor plaquetario llega a estar dentro de los parámetros normales a diferencia de los antiguos exámenes donde se observaba una trombocitosis. Por último se observa la presencia de células blancas inmaduras, aunque su porcentaje es muy bajo, es normal observar estos valores cuando existe un trastorno medular.

Evolución del paciente después del tratamiento

El paciente presenta una mejoría en cuanto a los síntomas iniciales, pero algunos de ellos se conservan como dolores musculares en miembros inferiores, luego de 5 meses con el tratamiento farmacológico, refiere sentirse mejor y con más ánimo. En cuanto a los valores hematológicos se observa una mejoría de los leucocitos, aumento de la hemoglobina indicando que el paciente ya no presenta anemia, y el valor plaquetario se normalizo.

Luego de unos meses con el tratamiento se le solicita al paciente que se realice unos exámenes de sangre para observar si existe una respuesta al tratamiento farmacológico.

Biometría hemática (24-8-2023 y 14-11-2023)

Parámetros	24-8-2023	14-11-2023	Unidad	Valores referenciales
Biometría hemática				
Leucocitos (WBC)	3.22	7.27	x10 ³ /ul	4.50-10.00
Hemoglobina (HGB)	12.0	12.8	g/dl	14.0-18.0
Hematocrito (HCT)	34.0	37.8	%	42.0-52.0
Volumen copr. medio (MCV)	80.8	93.8	fl	80.0-94.0
Conc. media hemog. (MCH)	28.5	31.8	pg	27.0-31.2
Conc. corp. media (MCHC) hemo	35.7	33.9	g/dl	32.0-36.0
Diámetro glob. medio (RDW)	55.7	48.4	fl	47.1- 45.7
Volumen medio plaquetario MPV	9.4	9.0	fl	9.4-12.4
Monocitos	0.18	0.35	x10 ³ /ul	0.30-0.80
Eosinófilos	0.09	0.55	x10 ³ /ul	0.00 - 0.70
Linfocitos	1.95	4.26	x10 ³ /ul	1.10-3.20
Neutrófilos	1.00	2.07	x10 ³ /ul	2.20-4.80
Basófilos	0.00	0.03	x10 ³ /ul	0.01-0.08
Plaquetas	104	184	x10 ³ /ul	130-400
Ancho de Distribución GR CV %	19.1	14.2	%	11.5-15.5

Recuento de glóbulos rojos	4.21	4.03	M/uL	4.70-6.10
Monocitos %	5.6	4.8	%	5.5-11.7
Eosinófilos %	2.8	7.6	%	0.9-2.9
Linfocitos %	60.6	58.6	%	40.5-45.5
Neutrófilos %	31.0	28.5	%	40.0-65.0
Basófilos %	0.0	0.4	%	0.2-1.0
CELULAS BLANCAS INMADURAS	0.00	0.01	- 10 ³ /uL	
CELULAS BLANCAS INMADURAS %	0.00	0.10	%	

Tabla 5. Biometría hemática. En negrita se encuentra los valores alterados comparados en diferentes meses, se colocó valores referenciales para mejor interpretación.

Fuente: Arévalo, C. Hospital de especialidades José Carrasco Arteaga (IESS).

Luego de 2 meses desde los últimos exámenes que se realizó el paciente, se solicitó realizar nuevos exámenes para un control estos en diferentes fechas. En la (Tabla 5), se nota que hubo una disminución en los leucocitos que posteriormente se normalizo, además se evidencia una anemia sin mejoría en las dos fechas, y una notable trombocitopenia que mejoro en unos meses. Por último se observa la disminución de células blancas inmaduras.

Paciente, se realiza un examen molecular para observar el valor de BCR-ABL, con el fin de determinar si el tratamiento está funcionando, en cuanto a los resultados existe una disminución del valor inicial de 90% a un 5% lo que indica una mejoría con relación al tratamiento, pero sin llegar al resultado ideal que seria 1%, el médico tratante decide aumentar la dosis de Imatinib a 600mg/24 h, esperando con esto llegar a los resultados esperados, posterior a esto el paciente continua con algunos síntomas iniciales que varían en los días ya sea el dolor en extremidades inferiores, diaforesis en las noches, sensación de malestar general, también un cuadro de

molestias gastrointestinales, como dolor abdominal y diarreas a repetición, se le supo indicar que el cuadro gastrointestinal se debe a efectos del medicamento, por el aumento de la dosis, se le indica que se va a realizar un nuevo examen de sangre dentro de unos meses para observar los valores hematológicos y también un examen molecular para observar si se llegó al resultado esperado y mantener la dosis del fármaco.

DISCUSIÓN

En un estudio realizado en el Hospital de Newcastle en el Reino Unido realizado por Richard E. Clark, se aborda la cuestión de las anomalías citogenéticas al momento del diagnóstico de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica. Se observan datos contradictorios sobre la presencia de alteraciones citogenéticas adicionales a la traslocación Filadelfia (Ph), dividiéndose en positivas (con alteraciones aparte del cromosoma Filadelfia) y negativas (solo con la presencia del cromosoma Filadelfia) (3). Estas diferencias desempeñan un papel crucial en la progresión de la enfermedad, destacando rutas principales como la trisomía 8 o 19, iso17q, la existencia de una segunda Ph⁺ y otra ruta conformada por lesiones adicionales como la trisomía 21, 3q26.2, monosomía 7/7q, 11q23 y cariotipos complejos (3).

Los resultados del estudio revelan que, tras la administración de 400 mg de Imatinib al día junto con 100 mg de Dasatinib, los pacientes con alteraciones citogenéticas experimentaron una progresión con una peor supervivencia del 22.2%, en comparación con aquellos sin las mencionadas alteraciones (3). Se destaca que las alteraciones citogenéticas, siendo las más comunes la trisomía 8 y la pérdida del cromosoma Y, pueden manifestarse después del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar las características citogenéticas al determinar la progresión y el pronóstico en pacientes con LMC en fase crónica (3). En comparación con el caso descrito en el trabajo no sé, puede evidenciar si existe la presencia de nuevas alteraciones citogenéticas luego de utilizar

el fármaco durante un año de tratamiento, esto debido a que el paciente no se ha podido realizar un nuevo examen citogenético, por diferentes motivos personales.

En otro estudio que empleó una dosis diaria de 400 mg de Imatinib como parte del tratamiento, se resalta que el 72% de los pacientes comenzó este régimen terapéutico en el primer mes después del diagnóstico (15). Similar al paciente en nuestro estudio, que también inició el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico de la enfermedad. Después de tres meses, algunos pacientes no lograron una respuesta hematológica completa; no obstante, al llegar al sexto mes, el 73.8% mostró una respuesta citogenética completa (15). A diferencia de nuestro paciente, quien no mostró estos valores en los exámenes. En este estudio, la tasa de respuesta citogenética aumentó al 78.8% a los 18 meses. De manera significativa, tras tres años, se observó un progreso notorio en los resultados, con un 98.6% de los pacientes logrando una respuesta hematológica completa, un 90% alcanzando una respuesta citogenética completa y un 82% demostrando una respuesta molecular importante. Es crucial señalar que este estudio no identificó alteraciones citogenéticas adicionales al cromosoma Filadelfia, a diferencia de nuestro paciente que presentaba la doble traslocación del Filadelfia. Esto impide concluir si el tratamiento podría generar una progresión de la enfermedad en caso de tener dichas alteraciones (15).

La controversia encontrada en la población adulta recién diagnosticada con leucemia mieloide crónica (LMC), las translocaciones variantes generalmente no se consideran perjudiciales para el pronóstico, mientras que algunas anomalías citogenéticas adicionales están asociadas con un impacto negativo en la supervivencia (16). Sin embargo, en la perspectiva final del estudio realizado, no se observaron diferencias estadísticas en la tasa de mortalidad entre los pacientes con hallazgos citogenéticos clásicos y aquellos con anomalías cromosómicas adicionales. Se subraya que las anomalías cromosómicas adicionales detectadas en el momento del diagnóstico no parecen tener un impacto significativo (16). Es esencial tener en cuenta que la población

estudiada en esta investigación fue limitada, por lo que no se puede determinar si, con una muestra más amplia, se podrían evidenciar cambios significativos que indiquen un peor pronóstico al presentar alteraciones citogenéticas adicionales en el momento del diagnóstico (16).

En cuanto a la edad, el estudio sobre anomalías cromosómicas adicionales realizado por Sunila Tashfeen, incluyó a pacientes de 18 a 74 años. Encontró que el 85.8% estaba en fase crónica, el 8.1% en fase acelerada y el 6.1% en fase blástica (4). Notablemente, el 94.3% de los pacientes presentaba el cromosoma Filadelfia, mientras que un 5.7% no lo tenía. Además, un porcentaje menor mostró alteraciones citogenéticas distintas al cromosoma Filadelfia, destacándose la doble traslocación del Filadelfia, hiperdiploidía y pérdida del cromosoma Y (4). En comparación con investigaciones similares, este estudio reveló una presencia del 60% al 80% de alteraciones en fases avanzadas de la LMC. Finalizando, la investigación enfatiza que los tratamientos para la LMC en todo el mundo se centran únicamente en un nivel genético, señalando la necesidad de más información y estudios para comprender mejor la enfermedad y la recurrencia de estas alteraciones asociadas (4).

Cuando se aborda el tema de las traslocaciones del Filadelfia en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), se observa que esta alteración genética puede estar presente en hasta el 90% de los casos (2) esto incluye al paciente de nuestro estudio ya que se encontraba en fase crónica. Es importante destacar que durante la transición de la fase crónica a la fase blástica, se pueden identificar anomalías cromosómicas adicionales, como la presencia del doble cromosoma Ph+. Esta condición se asocia con una monosomía del cromosoma 17, incrementando significativamente el riesgo y afectando negativamente la supervivencia. Se señala que la duplicación del Filadelfia puede manifestarse como un cariotipo complejo debido a la sobreexpresión de la proteína BCR-ABL (2). La presencia de anomalías citogenéticas puede llevar a una resistencia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), lo que

sugiere que en casos de ciertas alteraciones citogenéticas, podría ser necesario considerar un trasplante de células madre hematopoyéticas, especialmente si hay una crisis blástica y una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico. Se subraya que el doble Filadelfia, al ser un cariotipo complejo, presenta un mal pronóstico y podría ser resistente a la terapia convencional, pero se destaca la necesidad de realizar más investigaciones en este ámbito (2).

La revisión comparativa de investigaciones ha evidenciado diversas perspectivas respecto a la relevancia de las alteraciones en la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) (6). La incertidumbre persiste en cuanto a si estas alteraciones pueden conllevar un pronóstico desfavorable para el paciente, considerando que tal impacto dependerá de las anomalías adicionales presentes (6). En contraste con el caso abordado en este estudio, se ha destacado particularmente la atención hacia la presencia de una doble Filadelfia, señalando que esta alteración podría comprometer la efectividad del tratamiento. Pero por el corto tiempo del tratamiento no se puede llegar a un resultado favorable en cuanto al tratamiento. Para el seguimiento del paciente, es imperativo llevar a cabo monitoreos continuos con el fin de evaluar la idoneidad del tratamiento. Aunque se ha evidenciado una mejora notoria en la respuesta hematológica, y una disminución porcentual en el examen molecular es esencial reconocer que este estudio aún se encuentra en sus fases iniciales, y la evolución a largo plazo del tratamiento debe ser cuidadosamente vigilada antes de formular conclusiones definitivas. A pesar de los resultados alentadores hasta el momento, la continua progresión del tratamiento es esencial. Además, la escasez de información sobre este tema subraya la necesidad de una investigación constante para obtener resultados más sólidos y comprensivos.

CONCLUSIONES

En definitiva, este estudio resalta la importancia de la detección y seguimiento de alteraciones citogenéticas, especialmente la doble Filadelfia, en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC). A pesar de observar mejoras en los valores hematológicos del paciente durante varios análisis de sangre en distintas fechas, es crucial señalar que la respuesta molecular disminuyó al 5% del valor inicial. Esto sugiere un pronóstico favorable en el tratamiento, aunque aún no alcanza el resultado esperado. A pesar de que el tiempo de tratamiento es relativamente corto, las expectativas son altas, especialmente con el tratamiento modificado reciente que incluye el aumento de la dosis de Imatinib a 600 mg. La asociación de la LMC con el cromosoma Filadelfia subraya la complejidad genética, especialmente en pacientes con alteraciones citogenéticas adicionales, requiriendo estrategias terapéuticas personalizadas para mejorar el manejo de esta neoplasia hematológica. La escasez de información subraya la necesidad de investigaciones continuas, impulsando un enfoque más avanzado y especializado en el tratamiento de la LMC y sus variantes citogenéticas.

CONFLICTO DE INTERESES

No existió ningún conflicto de interés por parte de los investigadores

BIBLIOGRAFÍA

1. Beligoy L, Bendek G, Bengió R, Laura B, Enrico A, Franceschi E, et al. Leucemia mieloide crónica. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología.* 2019;18(5):461–480.
2. Cruz SS, Seabra AD, Macambira LHR, Carneiro DM, Nunes PF, Pontes TB, et al. Chronic Myelogenous Leukemia with Double Philadelphia Chromosome and Coexpression of p210 and p190 Fusion Transcripts. *Genes (Basel).* 2022;13(4):1–8.
3. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Adv.* 2021;5(4):1102–1109.
4. Tashfeen S, Mahmood R, Khan SA, Khadim T. Additional chromosomal abnormalities in philadelphia positive chronic myeloid leukemia. *Pak J Med Sci.* 2020;36(2):208–212.
5. Varela AI. Chronic myeloid leukemia: resilience to manage resistance. *XXV Congreso Argentino de Hematología.* 2021;25(13):313–320.
6. Benchikh S, Bousfiha A, El Hamouchi A, Soro SGC, Malki A, Nassereddine S. Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2022;23(1):1–13.
7. Barnes DJ, Melo J V. Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol.* 2019;23(2):180–202.
8. Siti Mariam I, Norhidayah R, Zulaikha AB, Nazihah MY, Rosline H, Kausar GA, et al. Differential prognostic impact of stratified additional chromosome abnormalities on disease progression among Malaysian chronic myeloid leukemia patients undergoing treatment with imatinib mesylate. *Front Oncol.* 2022;12(9):1–16.
9. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(24):2315–2326.
10. Sánchez KL, Sierra YQ, Aguilar NH. Philadelphia isochromosome in two patients with chronic myeloid leukemia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2019;35(1):1–8.
11. Elnahass YH, Assem MM, Saber MM, Abdalla SK, Mahmoud HK, Elrefaey FA. Prognostic impact of additional chromosomal abnormalities in egyptian chronic myeloid leukemia patients. *Journal of Medical Sciences.* 2020;8(8):623–630.
12. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic

- myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: The GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*. 2009;94(2):205–212.
13. Elena C, Gallì A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(10):1408–1417.
 14. Atallah Enab. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA LA INFORMACIÓN MÁS RECIENTE PARA PACIENTES Y CUIDADORES [Internet]. The Leukemia & Lymphoma Society. 2023.
 15. Cervantes F, López-Garrido P, Montero MI, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda JC, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: A study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*. 2010;95(8):1317–1324.
 16. Millot F, Dupraz C, Guilhot J, Suttorp M, Brizard F, Leblanc T, et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Natera/Signatera*. 2017;123(18):3609–3616.

ANEXOS

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Cristian Fernando Arévalo Gonzalez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400720650**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Leucemia mieloide crónica asociada a alteraciones citogenéticas: reporte de caso”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 06 de marzo de 2024



F:
Cristian Fernando Arévalo Gonzalez
C.I. **1400720650**

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario “Luis Cordero El Grande”, (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Avila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392