

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**Carga de la enfermedad y mortalidad por
Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en
el periodo de 1990-2019**

Sustentante

EDITH STEFANNY MONTERO LÓPEZ

Tutor

Dr. Jorge Mauricio Fallas Rojas

2021

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	ii
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
DEDICATORIA	x
AGRADECIMIENTO	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiv
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
1.1.1 Antecedentes del problema	17
1.1.2 Delimitación del problema	24
1.1.3 Justificación	25
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	28
1.3.1. Objetivo general.....	28
1.3.2. Objetivos específicos	28

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	29
1.4.1. Alcances de la investigación	29
1.4.2. Limitaciones de la investigación	29
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	30
2.1 Carga de la enfermedad.....	31
2.1.1 Objetivo del estudio de carga de la enfermedad	31
2.1.2 Medición de la carga de la enfermedad	31
2.2 Mortalidad	32
2.2.1 Definición de mortalidad	32
2.2.2 Medición de la tasa de mortalidad general	32
2.2.3 Importancia de la medición de la mortalidad	32
2.3 Leucemia	32
2.3.1 Definición	32
2.3.2 Reseña Histórica.....	33
2.3.4 Tipos de leucemia	36
2.4 Leucemia mieloide crónica	37
2.4.1 Definición	37
2.4.2 Epidemiología	37
2.4.3 Fisiopatología	38

2.4.4 Clínica.....	38
2.4.5 Diagnóstico	39
2.4.6 Fases de la enfermedad	41
2.4.7 Tratamiento.....	42
2.4.8 Pronóstico.....	44
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO	46
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....	47
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	47
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	48
3.3.1 Área de estudio.....	48
3.3.2 Fuentes de información primaria y secundaria.....	48
3.3.3 Población	48
3.3.4 Muestra.....	49
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión	49
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	50
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	51
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	52
3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS.....	55
3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	55

3.9 ANÁLISIS DE DATOS.....	56
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	58
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	92
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	100
6.1 CONCLUSIONES	101
6.2 RECOMENDACIONES	104
BIBLIOGRAFÍA	106
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	111
ANEXOS.....	112
DECLARACIÓN JURADA	116
CARTA DEL TUTOR	117
CARTA DEL LECTOR.....	118
CARTA DE AUTORIZACIÓN CENIT	119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.....	52
Tabla 2. ANEXO 1. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD, en menores de 15 años por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.....	112
Tabla 3. ANEXO 2. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD,AVD y AVP; por LMC, estandarizados por edad para CR en el período de 1990-2019.	113
Tabla 4. ANEXO 3. Tasas de incidencia de LMC por grupos etarios en ambos sexos; para CR en el periodo de 1990-2019.	114
Tabla 5. ANEXO 4. Tasas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por LMC en ambos sexos en edades de 15 a más de 80 años en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.....	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1 Tasa de mortalidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD ³⁸ . -----	59
Figura N° 2 Tasa de mortalidad estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia. con datos del GBD ³⁸ .-----	61
Figura N° 3 Tasa de mortalidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD ³⁸ . -----	63
Figura N° 4 Tasa de mortalidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD ³⁸ . -----	65
Figura N° 5 Tasas de años de vida ajustados por discapacidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD ³⁸ .-----	67
Figura N° 6 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD ³⁸ . -----	69

Figura N° 7 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 70

Figura N° 8 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 72

Figura N° 9 Tasas de años de vida vividos con discapacidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 74

Figura N° 10 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸. ----- 75

Figura N° 11 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 76

Figura N° 12 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 78

Figura N° 13 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸. ----- 80

Figura N° 14 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸. ----- 82

Figura N° 15 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 84

Figura N° 16 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 86

Figura N° 17 Tasa de prevalencia estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 88

Figura N° 18 Tasa de incidencia estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.----- 90

DEDICATORIA

A mis padres; Luz y Eddy, por ser los pilares más importantes de mi hogar; por tanto amor, por tantas enseñanzas, por su incesable labor al educarnos a mis hermanas y a mí, por inculcarme valores y sobre todo por apoyarme en mi sueño de ser médico; porque hoy soy lo que soy gracias a ustedes.

A mis hermanas, Sofia, Priscilla e Isabella, porque de ustedes aprendo y eso me inspira a ser mejor cada día.

A mi pareja, Ángelo; por acompañarme en todo este proceso y motivarme siempre; sin esta dosis extra de motivación jamás lo hubiese logrado.

A mi abuela Alicia, porque aunque no esté presente sé que estaría muy orgullosa y feliz de verme aquí.

Sin ustedes, esto jamás hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a Dios por darme la sabiduría y entendimiento para llegar hasta aquí; y por ser mi guía, mi fortaleza incluso en los momentos más difíciles que he atravesado a lo largo de este proceso. Agradezco a mis padres; por darme la oportunidad de estudiar esta carrera tan increíble. A mi mamá, Luz, le agradezco por siempre creer en mí, por apoyarme en todas mis decisiones y por ser incondicional, y sobre todo por enseñarme a ser fuerte aunque todo esté mal. A mi papá, Eddy, le agradezco por siempre enseñarme del valor de las cosas y del trabajo duro; gracias por cada ayuda sincera y por cada demostración de amor. A mis hermanas; Sofía, Priscilla e Isabella, gracias por su confianza en mí; y por ser mi inspiración para ser mejor. A mi pareja, Ángelo, mi amor gracias por apoyarme desde el día 1, por cada una de las palabras de motivación, por escucharme y alentarme siempre cuando parecía que me iba a rendir. A mis amigos y compañeros de carrera; Ricardo, Ana y Sofía; gracias por cada conocimiento y experiencia compartida; y por la paciencia y cariño con la que me aconsejan siempre. A mi tutor, el Dr. Jorge Fallas; por sus enseñanzas a lo largo de la carrera desde mi primer hasta este último año, y por la paciencia con la que me instruyó, me aconsejó y fue mi guía en este proceso de investigación. En fin; gracias a todas las personas; llámese médicos, profesores, pacientes, compañeros, etc.... que de una u otra forma contribuyeron con este proceso y me brindaron parte de su tiempo para enriquecer mi aprendizaje.

RESUMEN

Introducción: La leucemias se encuentran en el puesto 11 de los diagnósticos por cáncer en el mundo, la Leucemia Mieloide Crónica representa aproximadamente un 15% de todas las leucemias. Esta neoplasia hematológica surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Filadelfia), lo cual da lugar a la formación de la proteína BCR-ABL, la cual está implicada en la patogenia de la enfermedad mediante la actividad tirosina quinasa desregulada de dicha proteína. En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico, manejo y tratamiento del cáncer, esto gracias a los conocimientos adquiridos en la biología de las enfermedades. Actualmente, los pacientes con estos diagnósticos pueden mejorar su calidad de vida de una manera significativa gracias al surgimiento de las nuevas formulaciones terapéuticas.

Objetivo general: Analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.

Metodología: Se utiliza la base de datos del instituto de métricas y evaluación de salud (IHME) con su estudio *Global Burden of disease* (GBD) para evaluar las tasas (por cada 100.000 habitantes) de incidencia, prevalencia, mortalidad, Años de Vida Ajustados por discapacidad (AVAD) por leucemia mieloide crónica; dichos datos se organizan en tablas y se representan mediante gráficas comparativas según sexo y edad. Para una mejor visualización, dichos datos se analizan de los 15 años en adelante, ya que en poblaciones menores a esta edad estas tasas son muy bajas.

Resultados: La prevalencia de la enfermedad presenta cifras muy constantes a lo largo del periodo en estudio, sin embargo si se notó una leve disminución de la misma; los hombres presentaron las cifras más altas y en las mujeres fueron significativamente menores. Con la incidencia ocurre lo mismo, hay una disminución de las tasas. En cuanto a mortalidad las tasas para ambos sexos bajan hasta un 50% hacia el final del periodo; siendo los grupos etarios más longevos quienes presentaron las tasas más altas, sobre todo después de los 70 años en el sexo masculino. El análisis de los años de vida ajustados por discapacidad mostró una disminución, en ambos sexos; y aunque los hombres presentaron las mayores tasas respecto a mujeres, también su tendencia general fue hacia la baja.

Discusión: La disminución en la mortalidad y carga de la enfermedad por LMC podría explicarse por el mejor acceso a métodos diagnósticos, a una sociedad mejor informada, y una captación precoz de la enfermedad gracias al surgimiento de nuevas técnicas y del mejor conocimiento de la biología de la enfermedad; aunado a esto gracias al surgimiento de nuevas formulaciones terapéuticas que utilizan como base los principios biológicos implicados en el mecanismo patogénico de la LMC.

Conclusiones: La mortalidad y la carga de la enfermedad en Costa Rica por leucemia mieloide crónica del año 1990 al 2019, ha presentado una tendencia a la baja en el período en estudio.

Palabras clave: mortalidad, carga de la enfermedad, leucemia mieloide crónica, incidencia, prevalencia, años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), Costa Rica.

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are ranked 11th among cancer diagnoses worldwide, Chronic Myeloid Leukemia accounts for approximately 15% of all leukemias. This hematological malignancy arises from the reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 (Philadelphia chromosome), which results in the formation of the BCR-ABL protein, which is implicated in the pathogenesis of the disease through the deregulated tyrosine kinase activity of this protein. In recent years there have been important advances in the diagnosis, management and treatment of cancer, thanks to the knowledge gained in the biology of the diseases. Currently, patients with these diagnoses can improve their quality of life significantly thanks to the emergence of new therapeutic formulations.

General objective: To analyze the burden of disease and mortality due to chronic myeloid leukemia in Costa Rica in the period 1990-2019.

Methodology: The database of the Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) with its Global Burden of Disease (GBD) study is used to evaluate the rates (per 100,000 inhabitants) of incidence, prevalence, mortality, Disability Adjusted Life Years (DALY) for chronic myeloid leukemia; these data are organized in tables and represented by comparative graphs according to sex and age. For better visualization, these data are analyzed from 15 years of age onwards, since in populations younger than this age these rates are very low.

Results: The prevalence of the disease presented very constant figures throughout the period under study; however, a slight decrease was noted; men presented the highest

figures and in women they were significantly lower. The same occurs with incidence; there is a decrease in the rates. In terms of mortality, the rates for both sexes fell by up to 50% towards the end of the period, with the longest-lived age groups presenting the highest rates, especially after the age of 70 years in the male sex. The analysis of disability-adjusted life years showed a decrease in both sexes; and although men had higher rates than women, their general trend was also downward.

Discussion: The decrease in mortality and burden of CML disease could be explained by better access to diagnostic methods, a better informed society, and early detection of the disease thanks to the emergence of new techniques and better knowledge of the biology of the disease; added to this thanks to the emergence of new therapeutic formulations that use as a basis the biological principles involved in the pathogenic mechanism of CML.

Conclusions: Mortality and disease burden in Costa Rica due to chronic myeloid leukemia from 1990 to 2019, has presented a downward trend in the period under study.

Key words: mortality, disease burden, chronic myeloid leukemia, incidence, prevalence, disability-adjusted life years (DALYs), Costa Rica.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1 Antecedentes del problema

Internacionales:

El Banco Mundial, con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha realizado un estudio sobre la carga de la enfermedad; esto con el objetivo de cuantificar el impacto de las enfermedades a nivel mundial. Para comparar varias enfermedades y factores de riesgo se han desarrollado nuevos indicadores, de los cuales el más importante son los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD); estos fueron definidos como “la combinación de la mortalidad prematura y la incapacidad resultante de una enfermedad o de una lesión”; es por esto que, a través de este estudio podemos cuantificar la pérdida de salud ya sea por enfermedad, alguna discapacidad o el mismo motivo de muerte, en referencia del tiempo¹.

En 1845, el descubrimiento de la LMC despertó un gran interés en la comunidad científica, pero no fue hasta el año 1960 que se describió la translocación causante de esta patología; dicha traslocación se encuentra entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Filadelfia) y fué descubierta por Peter Nowell y David Hungerford ².

Las leucemias son y han sido a lo largo del tiempo un problema importante de la salud a nivel mundial; y dentro de ellas se puede mencionar, a propósito de este trabajo la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), la cual es una neoplasia mieloproliferativa con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 000 adultos³.

En el pasado, la farmacoterapia para la LMC se limitaba a agentes inespecíficos como busulfán, hidroxiurea e interferón alfa, si bien es cierto con estos tratamientos hubo cierta mejora de la supervivencia, se vieron obstaculizados por sus efectos secundarios y multitud de toxicidades que estos presentaban ⁴.

En la década de los noventa se estableció que la proteína BCR / ABL1, del cromosoma Filadelfia, constituía un blanco terapéutico, al producir la activación constitutiva de tirosinas quinasas que a su vez activan vías de señalización relacionadas con la división celular, reparación del ADN (ácido desoxirribonucleico), supervivencia y proliferación. Todos estos procesos llevan al desarrollo de la leucemia; por tanto, se inició el desarrollo de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK)⁵.

El ritmo de la investigación sobre el tratamiento de la LMC a lo largo del tiempo ha sido rápido, se ha aprobado el uso de varios fármacos en las últimas 2 décadas. Cabe destacar que muchos de estos nuevos fármacos funcionan muy bien, y las tasas de supervivencia se miden constantemente en función de estos⁶.

A partir del año 2000, que fue el año de la introducción del Imatinib, la piedra angular en el tratamiento de esta patología, la mortalidad anual en la LMC ha disminuido del 10 al 20% hasta el 1 al 2%⁶.

La tasa de supervivencia a 5 años en los casos de LMC se ha más que triplicado, de un 22 % en el caso de las personas diagnosticadas a mediados de los años 70 a un 67 % en el caso de aquellas diagnosticadas entre 2008 y 2014.

Según estimaciones de la sociedad estadounidense del cáncer, para el año 2009 se diagnosticaron 5050 casos nuevos de LMC en Estados Unidos. Cerca de 470 personas murieron a causa de la enfermedad para el año 2009 en este país, con un rango de edad que iba de 45 a 55 años, y una razón hombre - mujer de 1.4:1⁷.

Para el periodo del 2009-2015, las tasas de supervivencia relativa a cinco años fueron aumentando por encima del 69.7%⁸.

Para el año 2015, se estimó que se diagnosticarían alrededor de 7000 nuevos casos de LMC en los Estados Unidos, y alrededor de 1100 pacientes morirían por esta causa².

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en el mundo. En 2015, provocó 8.8 millones de muertes. Una de cada seis personas en el mundo muere a causa de esta enfermedad⁹.

Para el periodo del 2012-2016 en Estados Unidos hubo 57 ,151 nuevos casos de síndromes mieloproliferativos; con un estimado de 11 430 casos por año⁷. Alrededor del 15-20 % de todos los casos de leucemia son de LMC^{2,7}.

La revisión de estadísticas de cáncer más reciente, actualizada en abril 2018, muestra que los índices de mortalidad por cáncer disminuyeron en¹⁰:

- 1.8 % por año en hombres de 2006 a 2015

- 1.4 % por año en mujeres de 2006 a 2015
- 1.4 % por año en niños de 0 a 19 años de 2011 a 2015

Según datos de la Sociedad de Leucemia y Linfoma (LLS) se estimó que habrían para el año 2020 alrededor de 60 530 personas con el diagnóstico de leucemia, y por datos obtenidos de la asociación americana del cáncer, se evidenció que para este año 2021, habrá un aumento estos; se diagnosticarán alrededor de 61 ,090 nuevos casos de leucemia; de todos los tipos y además se estima que ocurrirán 23,660 muertes a causa de esta en el mundo^{4,8}.

La media de edad en el momento del diagnóstico se estimó en 60 años en países de Occidente; pero la edad en el momento del diagnóstico en África y Asia fue unos diez años más joven sin embargo, las estadísticas del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos muestran que la LMC ocurre en todos los grupos de edad³.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LMC diagnosticados en los Estados Unidos son asintomáticos. La enfermedad se diagnostica a menudo después de un examen físico de rutina o análisis de sangre².

A lo largo de los años, el pronóstico de la leucemia mieloide crónica ha cambiado de una enfermedad fatal a un trastorno que se puede tratar simplemente con medicación oral de por vida y llevando a cabo una vida normal. Este cambio ha sido posible gracias a un profundo conocimiento de la patogénesis molecular y la determinación de desarrollar fármacos dirigidos y selectivos³.

Es importante recordar que las estadísticas de las tasas de supervivencia en el caso de las personas con estos padecimientos son una estimación. La estimación se basa en los datos anuales de la cantidad de personas que tienen este tipo de cáncer en los Estados Unidos⁶.

Según estimaciones realizadas en los Estados Unidos , para el 2021 se diagnosticarán alrededor de 9.110 casos nuevos de LMC (5150 en hombres y 3960 en mujeres); además aproximadamente 1220 personas (680 hombres y 540 mujeres) morirán en ese país a causa de esta patología¹¹.

Nacionales:

Costa Rica es un país centroamericano de 4.7 millones de habitantes; de ingreso medio superior, según lo estimado por el Banco Mundial¹².

Según datos epidemiológicos, y el comportamiento de las pirámides poblacionales en Costa Rica, se ha tenido una tendencia a la alta en cuanto a población adulta mayor. En Costa Rica; para el año 1990 predominaba la población joven de edades medias entre los 15-64 años; con un 59.80%, seguido de la población menor a 15 años con un 35.62% ; en ese momento la población mayor a 64 años era de tan solo 4.58%. Para el año 2019 se logra ver un importantísimo aumento de esta población adulta mayor a 64 años alcanzando un 9.88%; lográndose evidenciar a lo largo de todo el periodo este aumento

en la población y el marcado envejecimiento de esta, la importancia radica en que la LMC es una enfermedad es de predominio en personas adultas mayores, con una media de afectación a los 64 años, aunque también puede presentarse en cualquier edad.

Debido a la organización de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), la mayoría de los departamentos de hematología están ubicados en hospitales de áreas metropolitanas, esto significa que algunos pacientes encontrarán problemas al desplazarse a estos hospitales, lo que puede tener un impacto negativo en el cumplimiento de los planes de tratamiento y seguimiento¹³.

El diagnóstico y seguimiento molecular de la LMC en adultos y niños de todo el país se realiza en el hospital nacional de niños; este seguimiento molecular en el país se realiza según las recomendaciones de las guías Europeas de Leucemia actuales. A pesar del esfuerzo por cumplir con lo indicado en estas guías, 3 de cada 10 pacientes con LMC no cumplen con el monitoreo recomendado para la LMC¹³.

En la CCSS se tiene una “Lista Oficial de Medicamentos (LOM)”, dentro de la cual se incluye a partir del año 2000, al imatinib como primera línea de tratamiento para la LMC; se utiliza Imatinib como primera línea de tratamiento, y eventualmente se puede solicitar autorización para emplear nilotinib y dasatinib como medicamentos de segunda línea para pacientes con intolerancia al medicamento o enfermedad refractaria^{5,13}.

Esta patología y la atención a estos pacientes representan un alto gasto para la CCSS así como un gran impacto a la economía del país. El imatinib, tratamiento de primera

línea, por sí solo es el segundo fármaco de seguridad social más costoso, con una inversión anual de más de 6 millones de dólares estadounidenses¹³.

En un estudio realizado por la Universidad de Costa Rica; para el año 2018; se indica que los medicamentos considerados como no LOM, tienen un gasto destinado de 13.2% sobre el gasto total de los medicamentos habituales; y que estas cifras son posibles gracias a el modelo solidario de financiamiento tripartito: patronos, trabajadores y estado de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS); los medicamentos de segunda línea de tratamiento para LMC se encuentran dentro de estas inversiones del gobierno, representando así una gran carga económica al país¹⁴.

En nuestro país, medicamentos como el Desatinib rondan los 2000 dólares mensuales; y es por sus costos tan elevados que los pacientes muchas veces requieren procesos o mecanismos legales como recursos de amparo para la aprobación y obtención de los mismos; haciendo que los pacientes tengan dificultades y retrasos en el acceso del medicamento, teniendo un gran impacto y haciendo que su salud desmejore con cada retraso en la atención¹³.

1.1.2 Delimitación del problema

La presente investigación consiste en un estudio detallado sobre la carga de la enfermedad, y la mortalidad por leucemia mieloide crónica en la totalidad de la población costarricense, considerando los datos epidemiológicos obtenidos en el periodo comprendido de 1990-2019.

1.1.3 Justificación

Las leucemias son un problema importante de la salud a nivel mundial; datos epidemiológicos obtenidos de la página web de la asociación americana del cáncer, revelan que para este año 2021, se diagnosticarán alrededor de 61 090 nuevos casos de leucemia (todos los tipos) y se estima que ocurrirán 23 660 muertes a causa de esta, es destacable mencionar que alrededor del 15 % de la totalidad de los casos de leucemia son de LMC⁴.

Según datos epidemiológicos, y el comportamiento de las pirámides poblacionales en nuestro país, se ha tenido una tendencia a la alta en cuanto a población adulta mayor. En CR; para el año 1990 predominaba la población joven de edades medias entre los 15-64 años; con un 59.80%; en ese año la población mayor a 64 años era de tan solo 4.58%. Para el año 2019 se logra ver un importantísimo aumento de esta población adulta mayor a 64 años alcanzando un 9.88%; lográndose evidenciar a lo largo de todo el periodo este aumento en la población y el marcado envejecimiento de esta, la importancia radica en que la LMC es una enfermedad es de predominio en personas adultas mayores, con una media de afectación a los 64 años, aunque también puede presentarse en cualquier edad¹⁵.

Esto es parte de lo que hace importante a este estudio, y muestra la razón por la cual resulta de esencial conocer la carga y mortalidad atribuible a la LMC; los datos obtenidos según sexo y grupo etario tienen como propósito conocer cuáles son los grupos más afectados, si es el género masculino o el femenino y cuál grupo de edad, brindando así

una visión clara y amplia sobre cómo se ha comportado la enfermedad en nuestro país a lo largo de este periodo, 1990-2019; también la utilidad radica en ser una herramienta para la valoración del comportamiento de los tratamientos empleados durante este periodo; y si estos han logrado su cometido de tener más bajas tasas de mortalidad y mejorando así mismo estándares de salud a nivel nacional ⁹.

Espero esta investigación sea de gran utilidad para quien desee conocer más sobre esta patología; así como para quien busca entender y analizar los comportamientos de la LMC en nuestro país a través de indicadores de carga de la enfermedad, durante el periodo 1990-2019.

Será de gran ayuda a futuras generaciones de estudiantes, a la investigación o al cuidado de la salud y a todos aquellos pacientes que deseen conocer más sobre el tema de una manera más sencilla.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la Carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

Analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar la mortalidad atribuible por Leucemia mieloide crónica según sexo y grupo etario en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.
- Identificar los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por Leucemia mieloide crónica según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990-2019.
- Identificar los años de vida vividos con discapacidad (AVD) por Leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.
- Determinar los años de vida potencialmente perdidos (AVP) por Leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.
- Conocer la prevalencia e incidencia de la Leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances de la investigación

Para la realización de esta investigación se utiliza la base de datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), con el objetivo de determinar la mortalidad y carga de la enfermedad de la LMC en Costa Rica, en el período de 1990 – 2019.

1.4.2. Limitaciones de la investigación

La información fue recolectada a través de la base de datos del *Global Burden of Disease* (GBD); no hubo limitaciones en cuanto al uso de esta base de datos; sin embargo a la hora de realizar la búsqueda de la evidencia con estudios de carga de la enfermedad realizados en el país y la visualización del panorama de la enfermedad a nivel nacional fue escasa la información encontrada.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Carga de la enfermedad

2.1.1 Objetivo del estudio de carga de la enfermedad

A partir del año 1992 el banco mundial se inicia con el estudio de la carga de la enfermedad; el mismo fué concluido por Chris Murray con ayuda de la OMS, para el año 2003 ;en este estudio se propuso un indicador único para medir el impacto de las pérdidas mortales y no mortales de las enfermedades y los accidentes en las personas, con el objetivo de orientar la toma de decisiones por medio de la priorización e inversión económica en salud ¹.

2.1.2 Medición de la carga de la enfermedad

La carga de la enfermedad se calcula mediante la suma de los años de vida potencialmente perdidos más los años vividos con discapacidad¹.

- $AVAD = AVP + AVD$

Un AVAD representa la pérdida de un año que equivale a un año de completa salud, o equivalente a la pérdida de un año 100% saludable¹⁶.

2.2 Mortalidad

2.2.1 Definición de mortalidad

Según la Real academia española (RAE); la mortalidad se define como la tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada¹⁷.

2.2.2 Medición de la tasa de mortalidad general

La tasa de mortalidad general está dada por (el número de muertes en un periodo determinado dividido entre el total de la población para ese periodo) x 1000 ¹.

2.2.3 Importancia de la medición de la mortalidad

Los datos de mortalidad representan una fuente fundamental de información demográfica, geográfica y de causa de muerte. Estos datos se usan para cuantificar los problemas de salud, así como para determinar o monitorear prioridades o metas en salud.

2.3 Leucemia

2.3.1 Definición

Leucemia es el término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre. Se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre; esto implica que

una célula temprana sufre un cambio genético que hará que se produzca sin control una clona anormal de sí misma¹⁸.

2.3.2 Reseña Histórica

El término leucemia proviene del griego *λευκός leukós* que significa 'blanco' y el término *αἷμα haîma* que significa 'sangre'; dicho término fué propuesto por Rudolf Virchow en 1846 ^{19,20}.

La descripción de esta enfermedad requirió el uso del microscopio, y no fue hasta pasados los años 1800 que empezó a utilizarse; razón por la cual no se encuentran informes sobre leucemias previo a este período²⁰.

En el año 1827, Alfred Armand Louis Marie Velpeau realizó la primer descripción de casos de esta enfermedad; esto mediante observaciones que hizo a un paciente francés de 63 años, el cual presentaba fiebre, debilidad y un gran crecimiento en su abdomen; en la autopsia de este paciente, Valpeau encontró un hígado y un bazo enormes, e hizo una descripción histológica de la sangre como "una papilla de avena que recordaba la consistencia y el color de las levaduras del vino tinto"; además observó que esta presentaba numerosos glóbulos de pus ²⁰.

Para el año 1839 dos grandes médicos; Alfred Francois Doneé y Jean B.P Barth, realizaron el segundo reporte de caso, el cual correspondía a una mujer de 44 años la cual presentaba también crecimiento en el bazo y un gran crecimiento que ocupaba su pared abdominal, ella murió pocos meses después; posterior a este suceso se le

realizaron estudios a su sangre, y la misma fue examinada al microscopio por Doneé; teniendo como hallazgo unos "glóbulos mucosos muy parecidos a las células del pus". De acuerdo con esto, Donné habría sido la primera persona que describió microscópicamente las células leucémicas^{20,21}.

A partir del año 1845, se iniciaron los estudios iniciales en pacientes vivos con leucemia; dichos estudios fueron realizados por tres grandes investigadores de la época: Virchow, Craigie, y Bennet. Virchow fué quien llamó a la leucemia enfermedad de la sangre blanca y fué además el primero en proponer que la patología no era de origen infeccioso sino una patología diferente que afectaba a ciertos órganos²¹.

Años después, en 1857, hubo aportes novedosos en cuanto a este tema, Friedreich descubrió un tipo de leucemia a la que llamó aguda; y para el año de 1878, Neumann estableció la existencia de otro tipo; la leucemia mielógena; estas dos variantes eran conceptos novedosos para la época. Fue en el año 1869 cuando se realizó un importantísimo avance biológico en el estudio de la leucemia; esta fue relacionada con la enfermedad de la médula ósea²¹.

Es importante reconocer el trabajo de estos médicos pioneros en el descubrimiento de la leucemia, sobre todo porque la clasificación y el estudio de la leucemia no pudieron visualizarse hasta que se dió a conocer la tinción de Erlich a partir del año 1891; dicha tinción permitió diferenciar las distintas etapas madurativas de los glóbulos blancos, y también ayudó a identificar las diferentes variantes de las células leucémicas^{20,21}.

Fué Ehrlich quien acuñó los términos de células acidófilas (que hoy se conocen como eosinófilos, por su afinidad a la eosina), los basófilos y los neutrófilos e indicó que las leucemias se originaban de células granulares (de granulocitos/leucemias mieloides) y de células sin gránulos (hoy conocidas como leucemias linfoides)^{20,22}.

En 1900, un gran hematólogo; Naegeli, realizó un descubrimiento impresionante, el de una célula a la que llamó mieloblasto y que además demostró ser un ancestro de los granulocitos. De igual modo, comprobó que el linfoblasto es la célula de la que se derivan los linfocitos. Este médico afirmó que era posible distinguir en la sangre periférica entre las dos células ancestrales, el mieloblasto y el linfoblasto, para efectuar el diagnóstico de leucemia aguda²³.

Desde el año 1903, la leucemia se clasificaba en aguda (linfocítica, mielocítica, monocítica o eritroleucemia) y en crónica (linfocítica o mielocítica). Sin embargo, no fue sino hasta el año de 1930, al comenzar a realizarse en Europa los aspirados de médula ósea, que empezaron a comprenderse mejor las alteraciones morfológicas de las células madre que producen esta enfermedad²¹.

Hacia finales del siglo XIX, había grandes avances en la materia; ya se había descrito el origen de la sangre; se habían descubierto los medios y técnicas para identificar las distintas células sanguíneas y algunos de sus precursores inmediatos; las dos grandes estirpes celulares se habían establecido y ya se había descrito la clasificación de los diferentes tipos de leucemia. Lo único que faltaba eran formas terapéuticas eficaces para las recién identificadas variedades de leucemia²³.

2.3.4 Tipos de leucemia

Las leucemias se pueden clasificar según varios aspectos: ²⁴

- Según la velocidad de instauración de la leucemia: aguda o crónica
- Según el tipo de célula que afectan: extirpe mieloide o linfoide
- Otros desordenes mieloides crónicos
- Otras leucemias más raras.

Leucemia linfoide:

Este tipo de leucemia afecta las células linfoides (linfocitos) que forman el tejido linfoide o linfático. El tejido linfático forma el sistema inmunitario²⁵.

Leucemia mieloide:

Este tipo de leucemia afecta las células mieloides. Estas originan los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las células que producen plaquetas²².

Leucemia Aguda:

La leucemia aguda es un tipo de cáncer que se produce con rapidez, el número de células leucémicas aumenta rápidamente (prácticamente todas las células que se producen son muy inmaduras)²⁶. Es típico que los pacientes con leucemia aguda desarrollen síntomas durante el curso de pocas semanas y que indiquen fatiga, fiebre o problemas hemorrágicos, por lo tanto la misma exige un tratamiento oportuno y agresivo²⁵.

Leucemia Crónica:

Las leucemias crónicas se producen lentamente y son mejor toleradas; suelen presentarse en el paciente adulto mayor. Al principio, las células leucémicas se comportan casi como las células normales y, a veces, el primer signo de enfermedad puede ser el hallazgo de células anormales en un análisis de sangre rutinario. Si no se tratan, estas células leucémicas acaban desplazando a las células normales^{25,26}.

2.4 Leucemia mieloide crónica

2.4.1 Definición

La leucemia mieloide crónica es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas que se debe más comúnmente a la translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 22 y 9, lo cual produce un cromosoma 22 más corto conocido como el cromosoma de Filadelfia²⁷.

2.4.2 Epidemiología

Cerca de un 15% de todas las leucemias son leucemia mieloide crónica; se estima que para este año, 2021; aproximadamente 9110 personas en los Estados Unidos padecerán este padecimiento; y de estas, 5150 serán hombres y 3960 serán mujeres; serán en su mayoría adultos mayores con una edad aproximada al diagnóstico de 64 años; ya que es una enfermedad que resulta muy rara en niños o en personas jóvenes. En cuanto a mortalidad, se estima que ocurrirán alrededor de 1220 muertes de las cuales 680 serán

hombres y 540 mujeres aproximadamente. Es importante recalcar que estas cifras son solo un estimado^{6,28}.

2.4.3 Fisiopatología

La LMC se asocia con la fusión de dos genes: BCR el cual se encuentra en el cromosoma 22 y el gen ABL1; en el cromosoma 9, esto da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1 . Esta fusión anormal generalmente resulta de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t (9; 22), que da lugar a un cromosoma 22 anormal llamado cromosoma Filadelfia; es este cromosoma el que alberga el gen de fusión BCR-ABL1. El gen de fusión BCR-ABL1 da como resultado la formación de un producto génico único, la proteína de fusión BCR-ABL1. La actividad quinasa de BCR-ABL1 es más elevada debido a la fusión con una porción del gen BCR. Es esta tirosina quinasa desregulada la que está implicada en la patogénesis de la LMC²⁸.

2.4.4 Clínica

En el contexto clínico, el paciente presenta leucocitosis, formas inmaduras en sangre periférica, frecuente presencia de esplenomegalia, dolor óseo y presencia de sintomatología B (sudoración nocturna, pérdida de peso y fiebre). Al principio de la enfermedad, la mayoría de los pacientes son asintomáticos; y tienen un comienzo insidioso de la misma, con síntomas que son inespecíficos (tales como cansancio, debilidad, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, sensación de plenitud abdominal, artritis gotosa, acúfenos, estupor y urticaria) ^{29,30}.

2.4.5 Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha primero al identificar los hallazgos típicos en la sangre y la médula ósea, y luego se confirma mediante la demostración del cromosoma Filadelfia, el *gen de fusión BCR-ABL1* o el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de fusión *BCR-ABL1* por citogenética convencional, análisis de hibridación in situ de fluorescencia (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) ³¹.

Hallazgos típicos en sangre periférica ²⁸:

- Los neutrófilos son morfológicamente normales pero citoquímicamente anormales. La reacción citoquímica denominada fosfatasa alcalina de leucocitos o neutrófilos (LAP o NAP) cuando se puntúa es baja.
- La basofilia absoluta es un hallazgo universal en los frotis de sangre de los pacientes con LMC, y la eosinofilia absoluta se observa en aproximadamente el 90 por ciento de los casos.
- La monocitosis absoluta (> 1000 / microL) no es infrecuente, aunque el porcentaje de monocitos suele ser bajo (<3 por ciento).
- El recuento de plaquetas puede ser normal o elevado.
- Se observan recuentos de plaquetas superiores a 600.000 / microlitro en el hasta en un 30 por ciento de los pacientes ; cuando existe trombocitopenia en el momento del diagnóstico, debe hacer que uno reconsidere otras posibilidades diagnósticas.
- En el 45 al 60 por ciento de los pacientes puede haber una anemia normo-normo.

Biopsia de médula ósea:

Hallazgos en biopsia de médula ósea: ²⁸

- Hiperplasia granulocítica con un patrón de maduración que refleja la observada en el frotis de sangre periférica.
- Otros hallazgos inespecíficos de la médula ósea son un aumento de la fibrosis y vascularización de la reticulina.
- Suele haber una capa más gruesa de neutrófilos inmaduros en el manguito paratrabecular y se encuentran neutrófilos maduros en las áreas intertrabeculares.
- Las islas eritroides se reducen en número y tamaño.
- Se encuentran presentes pequeños megacariocitos con núcleos hipolobulados.
- Los macrófagos cargados de hierro están reducidos o ausentes.

Genética: Pruebas genéticas para el cromosoma Filadelfia, el gen de fusión BCR-ABL1 o el producto del gen de ARNm de fusión se realiza mediante análisis citogenético convencional (cariotipo), análisis de FISH o mediante RT-PCR. Todos los pacientes con LMC tienen evidencia del cromosoma Filadelfia, el gen de fusión BCR-ABL1 o su producto, el ARNm de fusión BCR-ABL1 mediante al menos una de estas pruebas²⁸. La gran mayoría de los pacientes demuestra la translocación recíproca t (9; 22) (q34; q11.2) que da como resultado el cromosoma Ph. Parte de la minoría restante tiene translocaciones variantes, como translocaciones complejas que involucran a otros cromosomas (p. Ej., T (9; 14; 22)). El resto tiene translocaciones que no pueden identificarse mediante citogenética de rutina; estos se denominan "Ph-negativo" y

requieren análisis FISH para identificar el gen de fusión BCR-ABL1 , o RT-PCR para identificar el ARNm de fusión BCR-ABL1^{13,28}.

2.4.6 Fases de la enfermedad

La enfermedad presenta diferentes fases. Una fase crónica (FC), caracterizada por la expansión de las células mieloides con una maduración normal; 90% de los pacientes se diagnostica en esta etapa y de ellos 15 o 20% es asintomático al momento del diagnóstico. Esta fase evoluciona a una etapa más agresiva, que sigue dos grandes patrones clinicohematológicos llamados fase acelerada y crisis blástica³⁰.

La OMS clasificó cada una de estas fases de la siguiente manera: ³²

Fase acelerada:

- Blastos en sangre periférica o medula ósea <19%
- Basófilos en SP ≥20%
- Trombocitopenia persistente (plaquetas <100 000), sin relación con el tratamiento
- Evolución clonal

Fase blástica:

- Blastos en SP o MO ≥20% o infiltración extramedular

Fase crónica:

- Sin definición de fase acelerada o blástica

2.4.7 Tratamiento

Hay diferentes tipos de tratamiento para pacientes con leucemia mielógena crónica; y para cada fase de la enfermedad los tratamientos pueden variar.

En general; se utilizan seis tipos de tratamiento estándar:

- **Terapia dirigida:** Este tipo de terapia bloquea el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas al mismo tiempo que limita el daño a las células sanas.

En el caso de la LMC; el objetivo es la proteína llamada enzima tirosina quinasa BCR-ABL. Los medicamentos que se dirigen a la enzima tirosina quinasa BCR-ABL se denominan ITK. Estos tipos de medicamentos pueden detener el funcionamiento de la enzima BCR-ABL, lo que hace que las células de la LMC mueran rápidamente³³.

Actualmente existen 5 de estos fármacos en el mercado³³:

1. **Imatinib:** Fue el primer fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2001 para el tratamiento de LMC. Es el fármaco mayormente utilizado. Casi todos los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica recuperan sus recuentos sanguíneos a niveles saludables y su bazo se reduce después de recibir este medicamento. Del 80% al 90% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica que reciben imatinib ya no tienen niveles detectables de células con el cromosoma Filadelfia.
2. **Desatinib:** Está aprobado por la FDA como tratamiento inicial para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica recién diagnosticada y cuando otros medicamentos no funcionan.

3. **Nilotinib:** Está aprobado por la FDA como tratamiento inicial para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica recién diagnosticada y cuando otros medicamentos no funcionan.
4. **Bosutinib:** En 2012, este fármaco fue aprobado por la FDA para tratar la leucemia mieloide crónica cuando uno de los otros inhibidores de la tirosina quinasa no era eficaz o si un paciente experimentaba demasiados efectos secundarios.
5. **Ponatinib:** Este fármaco también fue aprobado por la FDA en 2012 para pacientes en los que uno de los otros inhibidores de la tirosina quinasa no fue eficaz o si un paciente experimentó demasiados efectos secundarios. Una particularidad de este fármaco es que el mismo también se dirige a las células de LMC que tienen una mutación particular, conocida como T315I, que hace que estas células sean resistentes a otros inhibidores de la tirosina quinasa actualmente aprobados.

Los pacientes que reciben un inhibidor de tirosina quinasa deben recibir chequeos regulares para valorar qué tan bien está funcionando el tratamiento. Estas pruebas se realizan generalmente cada 3 meses durante el primer año de tratamiento³³.

- **Quimioterapia:** se usan medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación³³.
- **Inmunoterapia o terapia biológica:** Se utilizan sustancias elaboradas por el cuerpo o producidas en un laboratorio para impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer³⁴.
- **Dosis altas de quimioterapia con trasplante de células madre:** Durante el tratamiento del cáncer, también se destruyen las células sanas, incluso las células

formadoras de sangre. El trasplante de células madre es un tratamiento para reemplazar estas células formadoras de sangre. Las células madre se extraen de la sangre o la médula ósea del paciente o de un donante, se congelan y almacenan. Después de que el paciente termina la quimioterapia, las células madre almacenadas se descongelan y se devuelven al paciente mediante una infusión. Estas células madre crecen hasta convertirse en células sanguíneas del cuerpo y restauran las células destruidas³⁴.

- **Infusión de linfocitos de un donante:** Los linfocitos que se administran actúan bajo la premisa de percibir las células cancerosas del paciente como ajenas al cuerpo y las atacan.
- **Cirugía:** Esplenectomía

2.4.8 Pronóstico

Actualmente los medicamentos dirigidos a la enfermedad han mejorado enormemente el pronóstico de los pacientes con LMC. El ritmo de la investigación sobre el tratamiento de la LMC es rápido, con varias aprobaciones de medicamentos en las últimas dos décadas; es importante señalar que las tasas de supervivencia se miden continuamente con base en estos medicamentos más nuevos. Debido en gran parte a los recientes avances científicos en el área de tratamientos dirigidos como el imatinib, aprobado en 2001, la tasa de supervivencia a 5 años para la LMC se ha más que triplicado del 22% para las personas diagnosticadas a mediados de la década de 1970 a 72%⁶. Cuando los signos y síntomas de la LMC desaparecen y el hemograma y la biopsia de médula ósea parecen

ser normales, se considera que el paciente está en remisión, o un periodo de inactividad de la leucemia. Muchas de estas personas experimentan alivio a largo plazo con los tratamientos. Para las personas cuya enfermedad recae o empeora tras tomar el medicamento por primera vez, generalmente se considera el trasplante de células madre o de médula ósea. Para aquellos pacientes que son diagnosticados con una fase acelerada o enfermedad de transmisión sanguínea, también se puede recomendar el trasplante³⁵.

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación presenta un enfoque de tipo cuantitativo, ya que se realiza por etapas; se realiza la recolección de datos, utilizando bases de datos numéricas a partir páginas web que dispongan de ellos, el objetivo como tal es la recolección de datos, la organización de estos por grupos de sexo y edad, y la posterior realización de un análisis estadístico³⁶.

En este trabajo se recolectan los datos necesarios para poder realizar una descripción de la carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia Mieloide Crónica en Costa Rica en el período de 1990-2019.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación es de tipo descriptivo según Sampieri en su texto Metodología de la investigación; con este tipo de investigación se busca especificar las propiedades, características y los perfiles de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis, para de esta manera medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre las variables en estudio³⁶.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

3.3.1 Área de estudio

El área de estudio de la investigación es la población costarricense con diagnóstico de Leucemia mieloide crónica en el periodo comprendido de 1990-2019.

3.3.2 Fuentes de información primaria y secundaria

- **Fuentes de información primaria**

No se cuenta con fuentes de información de este tipo.

- **Fuentes de información secundaria**

- *Global Burden of Disease Study (GBD)*; del IHME
- Registro nacional de tumores de Costa Rica
- OMS
- Artículos científicos, literatura y páginas web relacionadas con el tema.

3.3.3 Población

La población en estudio son todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019, sin distinción por sexo, edad, religión, nivel socioeconómico, etnia, escolaridad o cualquier otro tipo de discriminación.

3.3.4 Muestra

Por el tipo de investigación a realizar y dado a que el estudio se lleva a cabo con datos extraídos de bases de datos existentes, no se cuenta con una muestra específica.

3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Población con Leucemia Mieloide Crónica en el período de 1990-2019
- Edades (15 a 80 y más años)
- Ambos sexos

Criterios de exclusión

- Para este trabajo de investigación no se utilizan criterios de exclusión.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para poder analizar la carga de enfermedad por Leucemia Mieloide Crónica en Costa Rica en los años 1990 al 2019, se recolectaron datos numéricos sobre los AVAD, los AVD, AVP, prevalencia, incidencia y mortalidad; todo esto obtenido de la base de datos del IHME. Posterior a la recolección de datos, los mismos se ordenan y se agrupan en gráficos y tablas, con el fin de obtener una visualización más sencilla de la carga de la enfermedad y la mortalidad de la enfermedad en el periodo requerido, 1990-2019 . Todos los datos recolectados del IHME se diferencian en función del sexo y grupos etarios. Se incluyen los tres indicadores de carga de la enfermedad; incidencia, mortalidad y años de vida perdidos. Tras graficar y analizar todos los datos numéricos sobre la carga de la enfermedad y mortalidad por LMC en esta población y en este período determinado, se procede a presentar los resultados y a discutir sobre la tendencia que ha tenido esta patología, se determina que sexo y rango de edades se han visto más afectados en nuestro país, así como los datos relacionados a mortalidad de esta. Se selecciona las edades para el estudio a partir de los 15 años, ya que la población menor a esta edad presenta tasas muy bajas de las variables en estudio, (como se puede visualizar en la tabla 1. ANEXO 1), y es por esta razón que se dificultaría visualizar los datos en los gráficos comparativos.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene un diseño observacional, y específicamente de tipo longitudinal; pues no se manipulan las variables en estudio; simplemente se observa su comportamiento a través de los años, en este caso, se trabaja con datos obtenidos en la población costarricense con LMC en el periodo comprendido de 1990-2019³⁶.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1.Operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Identificar la mortalidad atribuible por leucemia mieloide crónica según sexo y grupo etario en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.	Mortalidad	Número de defunciones en un periodo determinado	Número total de defunciones por un factor de riesgo específico que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron a la muerte en una población en un intervalo de tiempo determinado.	Número de fallecimientos	Tasa de mortalidad	Tasa de mortalidad
				Sexo	Hombres y mujeres	Sexo
Identificar los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por leucemia mieloide crónica según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990-2019	Años de vida ajustados por discapacidad		Años de vida ajustados por discapacidad: unidad de medida que estima las pérdidas de salud para una población con respecto a las mortales y no mortales de la enfermedad.	Grupos etarios	Todas las edades	Edad
				Periodo en el tiempo 1990-2019	1990-2019	Años
						GBD
				Indicadores de la carga de enfermedad	Tasa de Años de Vida Ajustados por discapacidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el período de 1990-2019	GBD
				AVD años vividos con discapacidad		
				AVP años de vida perdidos por muerte prematura	AVAD = AVD + AVP	

<p>identificar los años de vida vividos con discapacidad (AVD) por leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.</p>	<p>Años de vida vividos con discapacidad</p>	<p>Los años vividos con discapacidad se refieren a los que se acompañan de una condición de salud peor que la considerada normal</p>	<p>AVD= I x DW x L I= Número de casos en período de referencia. DW= peso asignado a la discapacidad L: promedio de tiempo de duración de la incapacidad medido en años.</p>	<p>Casos de Discapacidad Gravedad de la Discapacidad Años con la Discapacidad</p>	<p>Tasa de Años de Vida Vividos con discapacidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el período de 1990-2019</p>	<p>GBD</p>
<p>Determinar los años de vida potencialmente perdidos (AVP) por leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.</p>	<p>Años de vida potencialmente perdidos</p>	<p>Los años que se pierden por causa de una muerte inesperada por una enfermedad</p>	<p>AVP = edad de la muerte prematura – esperanza de vida.</p>	<p>Edad del Fallecimiento Esperanza de vida del país.</p>	<p>Tasa de Años de Vida Potencialmente perdidos por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el período de 1990-2019</p>	<p>GBD</p>

Conocer la prevalencia e incidencia de la leucemia mieloide crónica según sexo en Costa Rica en el período de 1990-2019.	Prevalencia	Número de casos a lo largo del tiempo.	Proporción de individuos de una población que presentan una característica o evento en un periodo de tiempo determinado.	Año Sexo	Indicador epidemiológico (Tasas de prevalencia e incidencia)	GBD
	Incidencia	Casos nuevos en un periodo de tiempo determinado	Incidencia :cuantifica la ocurrencia de casos nuevos de una enfermedad en un periodo de tiempo		Prevalencia: (Número de casos de enfermedad x / Total de la población) * 1000 Incidencia: (Número de casos nuevos de enfermedad x / Total de la población) * 1000	

Fuente: Elaboración propia, 2021

3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Los datos requeridos para esta investigación se obtienen mayoritariamente mediante la plataforma en línea del IHME con el estudio GBD; en él se describe la mortalidad y la morbilidad por enfermedades graves, lesiones y factores de riesgo para la salud a nivel mundial, nacional y regional. Examina las tendencias desde 1990 hasta la actualidad y hace comparaciones entre poblaciones permitiendo la comprensión de los desafíos cambiantes de salud a los que se enfrentan las personas en todo el mundo en el siglo 21³⁷.

Se selecciona las edades para el estudio a partir de los 15 años, ya que la población menor a esta edad presenta tasas muy bajas de las variables en estudio, dichos valores muchas veces ni siquiera pasan de cero; (como se visualiza en **Tabla 2. ANEXO 1. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD, en menores de 15 años por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.**), y es por esta razón que se dificultaría visualizar los datos en los gráficos comparativos.

3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Una vez obtenida la información de la base de datos del estudio GBD para Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019; se elaboran cuadros y

tablas utilizando el programa Excel, en este programa se procede a clasificar los datos de acuerdo con los indicadores de las variables en estudio; posterior a esto, se procede a obtener una matriz de datos, ordenando la información de tal manera que sea más sencillo su entendimiento y análisis de cada uno de los datos.

3.9 ANÁLISIS DE DATOS

Una vez obtenida la información de la base de datos del estudio Global Burden of Disease (GBD) para Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019; se elaboran cuadros y tablas utilizando el programa Excel; y se procede a realizar las mediciones respectivas.

Los análisis estadísticos utilizados para determinar la carga global de la enfermedad son: Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los Años de vida vividos con discapacidad (AVD) y los Años perdidos por muerte prematura (AVP), cada uno de ellos serán clasificados según sexo y edad en el periodo de años establecido para la investigación (1990-2019).

MEDICIÓN DE LA CARGA DE LA ENFERMEDAD

- Se calcula mediante la suma de los años de vida perdidos (AVP) más los años vividos con discapacidad (AVD)¹.
- $AVAD = AVP + AVL$

MEDICIÓN DE LA INCIDENCIA

- **Incidencia:** (Número de casos nuevos de la enfermedad X / Total de la población) x 1000

MEDICIÓN DE LA PREVALENCIA

- **Prevalencia:** (Número de casos de la enfermedad X / Total de la población) x 1000

MEDICION DE LA MORTALIDAD

- **Mortalidad general:** (Número de muertes / Total de la población) x 1000

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

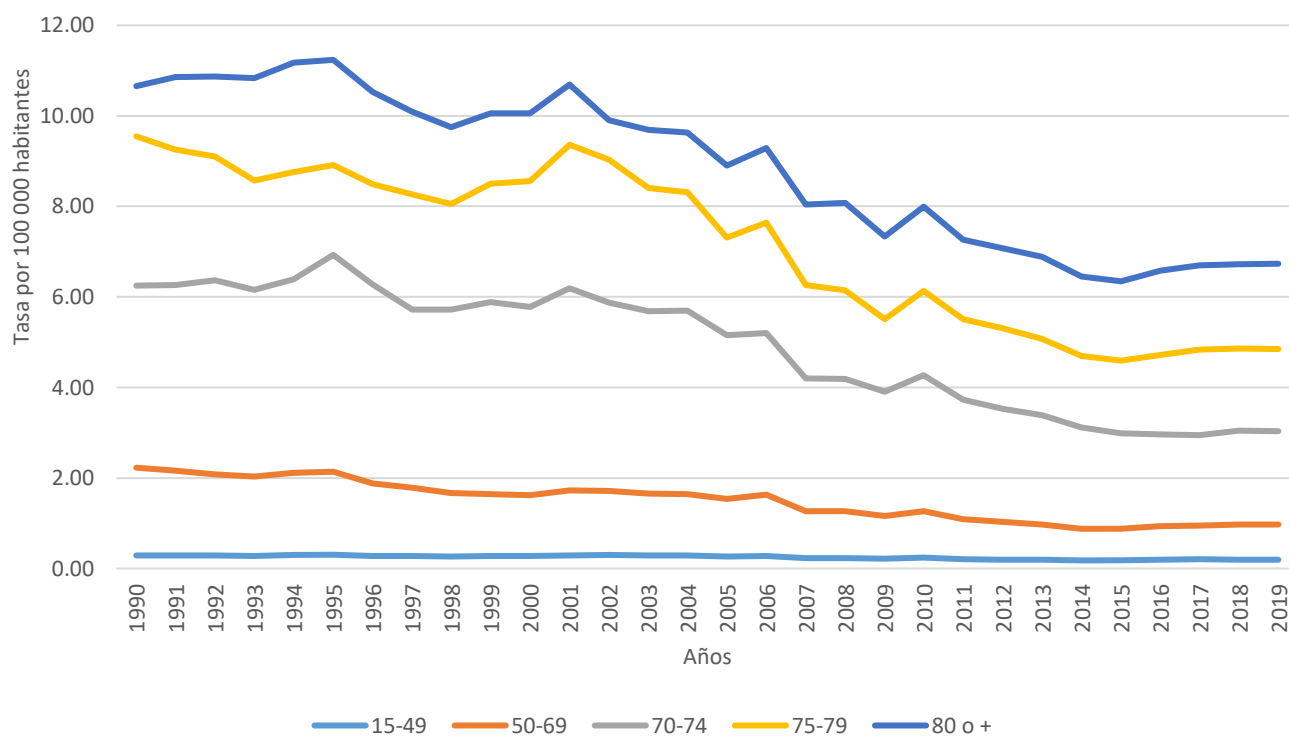


Figura N° 1 Tasa de mortalidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N° 1 se observa una comparación de la tasa de mortalidad por grupo etario en ambos sexos.

Se logra evidenciar que el grupo que tuvo las tasas más altas de mortalidad para el periodo comprendido de 1990-2019 es el de 80 o más años, con tasas cercanas a 12 por cada 100 000 habitantes; a este grupo lo sigue el de 75 a 79 años, luego el

de 70 a 74 años, seguido del grupo de 50 a 69 años y por último el grupo con menor mortalidad, con tasas cercanas a el 0, el cual es el de los 15 a 49 años.

Como se aprecia estos últimos grupos no son un reflejo demasiado importante para esta patología, debido a su baja incidencia y prevalencia en estos grupos; contrario a los pacientes de mayor edad en los que la enfermedad es más prevalente e incidente.

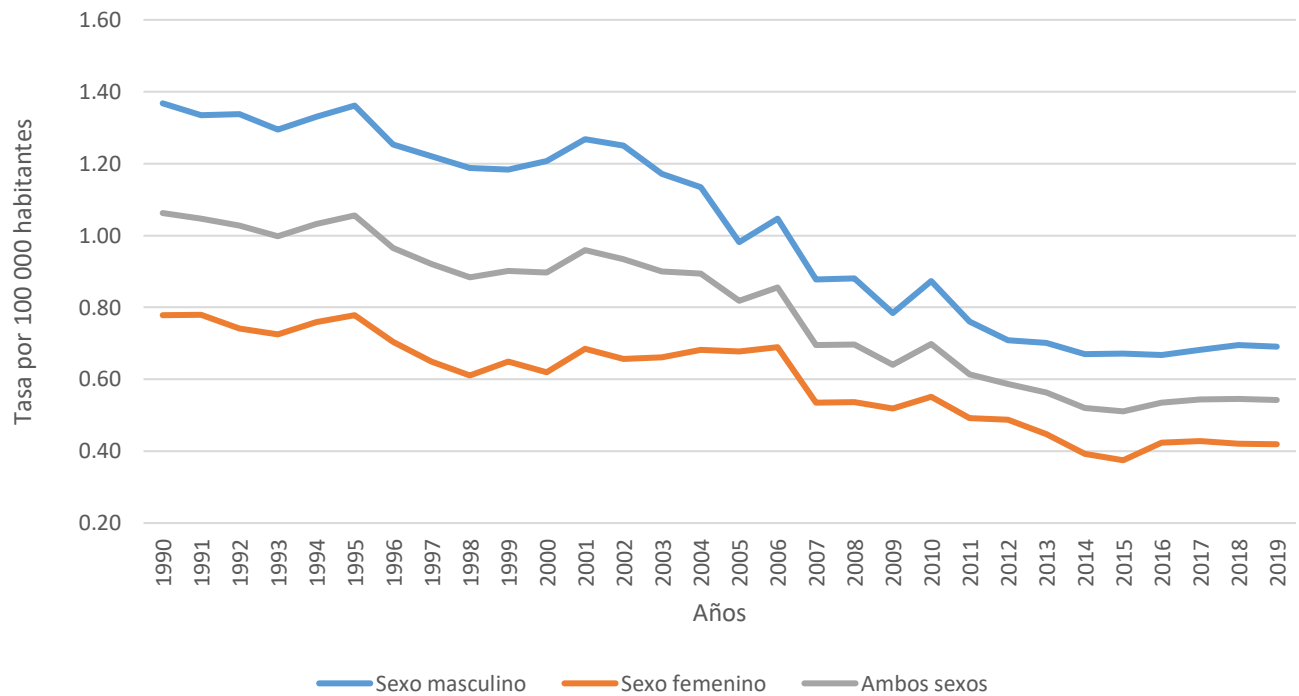


Figura N° 2 Tasa de mortalidad estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia. con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°2 se observan las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en ambos sexos para LMC, de 1990-2019. Ambos sexos guardan una estrecha relación en cuanto al comportamiento de la gráfica, sin embargo se nota el gran diferencial que existió durante el periodo entre hombres y mujeres; siendo estas últimas las que tuvieron las tasas más bajas. El sexo femenino inició para el año 1990 con una tasa de 0,79 por cada 100 000 habitantes, en el año 1995 tuvo un

ligero repunte, sin embargo la tendencia siempre fue a la baja, alcanzando una mínima de 0,42 por cada 100 000 habitantes para el año 2019.

Por otra parte, el sexo masculino presentó tasas en su mayoría elevadas, siendo la mayor tasa de 1,37 por cada 100 000 habitantes; hasta el 2001 presenta un marcado descenso, exceptuando los años 2006 y 2010 que tuvieron un leve aumento, sin embargo luego de estos años, la gráfica se comporta de manera constante evidenciando la disminución de las tasas alcanzando una tasa mínima de 0,69 por cada 100 000 habitantes.

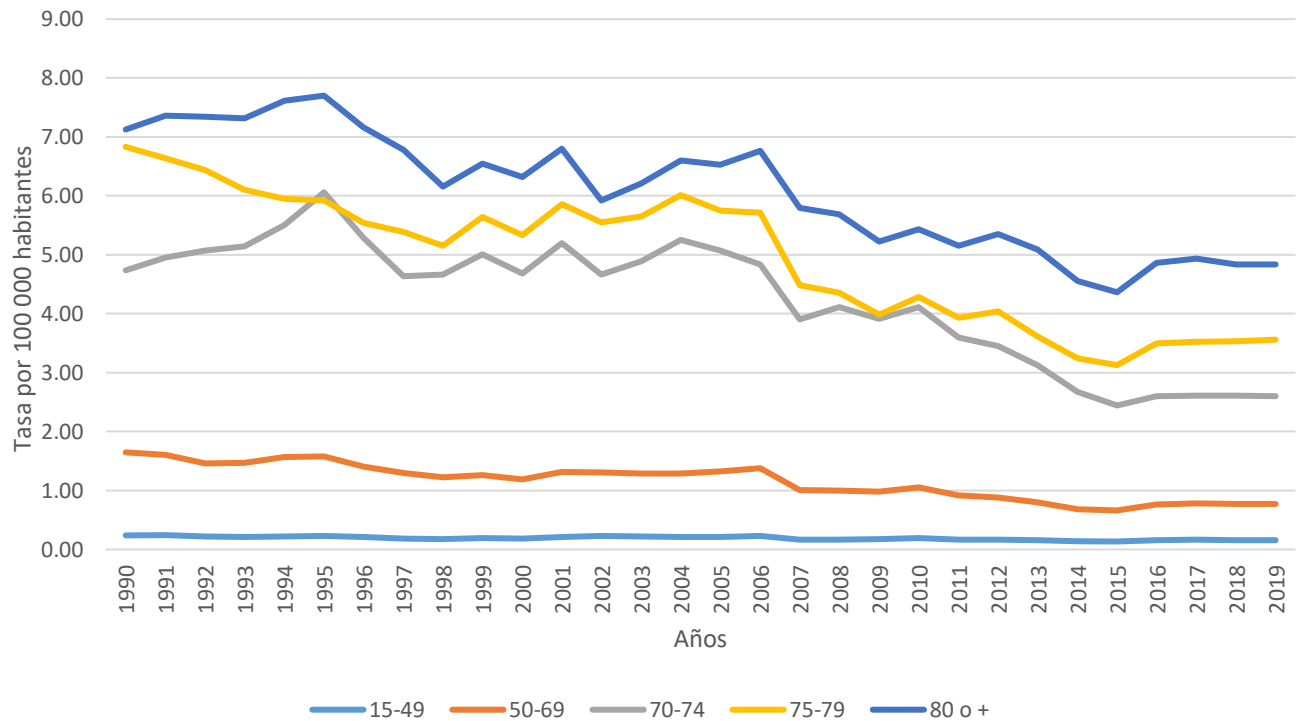


Figura N° 3 Tasa de mortalidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

La Figura N°3 es una imagen en el tiempo del comportamiento de la mortalidad de la enfermedad para el período de 1990-2019 en Costa Rica el sexo femenino; esto por grupo etario. Se logra evidenciar que el comportamiento de la gráfica para las mujeres es creciente según aumenta la edad, siendo así el grupo más afectado el de 80 o más, con tasas que alcanzan los 7,7 por cada 100 000 habitantes para el año 1995, que es cuando hubo el pico más alto para este grupo etario, así como

para el de 70-74 años en ese mismo año con una tasa de 5,93 por cada 100 000 habitantes. El grupo de 15-49 años se mantiene con tasas constantes, cercanas a cero, y que no superan los 0,23 por cada 100 000 habitantes. A partir del año 2006 se observa que han disminuido las tasas de mortalidad para todos los grupos etarios; y del año 2016 en adelante se mantienen valores constantes.

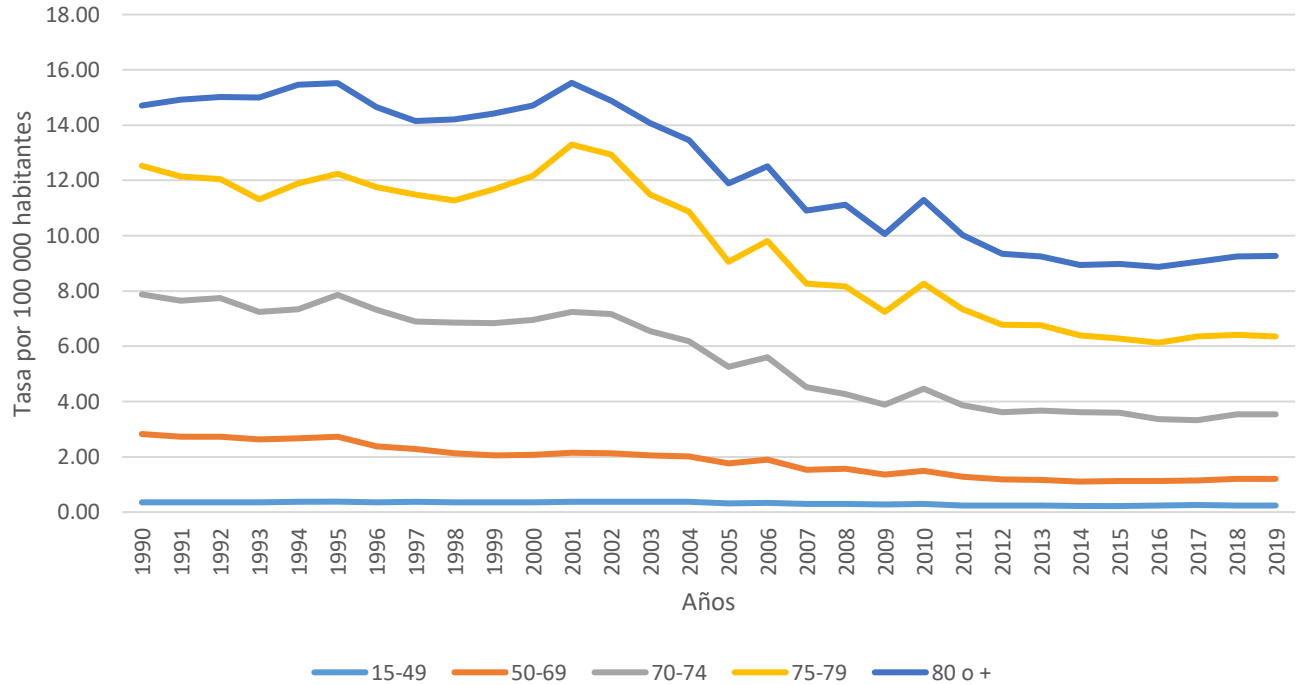


Figura N° 4 Tasa de mortalidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

La Figura N°4 es una representación de las tasas de mortalidad, dadas por grupos de edad en pacientes con LMC para el periodo de 1990-2019, en el sexo masculino. Como se puede observar en la gráfica; el grupo que presentó la mayor mortalidad para el período fue el de los pacientes más longevos de 80 o más años; siguiendo

esta tendencia en orden decreciente, el resto de los grupos etarios, sobre todo después de los 70 años.

Los grupos etarios que se vieron minoritariamente afectados por las tasas de mortalidad fueron los de los pacientes entre 50 -69 años con cifras que no superaron los 2,82 por cada 100 000 habitantes y el de los 15-49 años, en el cual sus tasas casi siempre fueron constantes, cercanas a cero; estos dos grupos en general fue muy lineal el comportamiento.

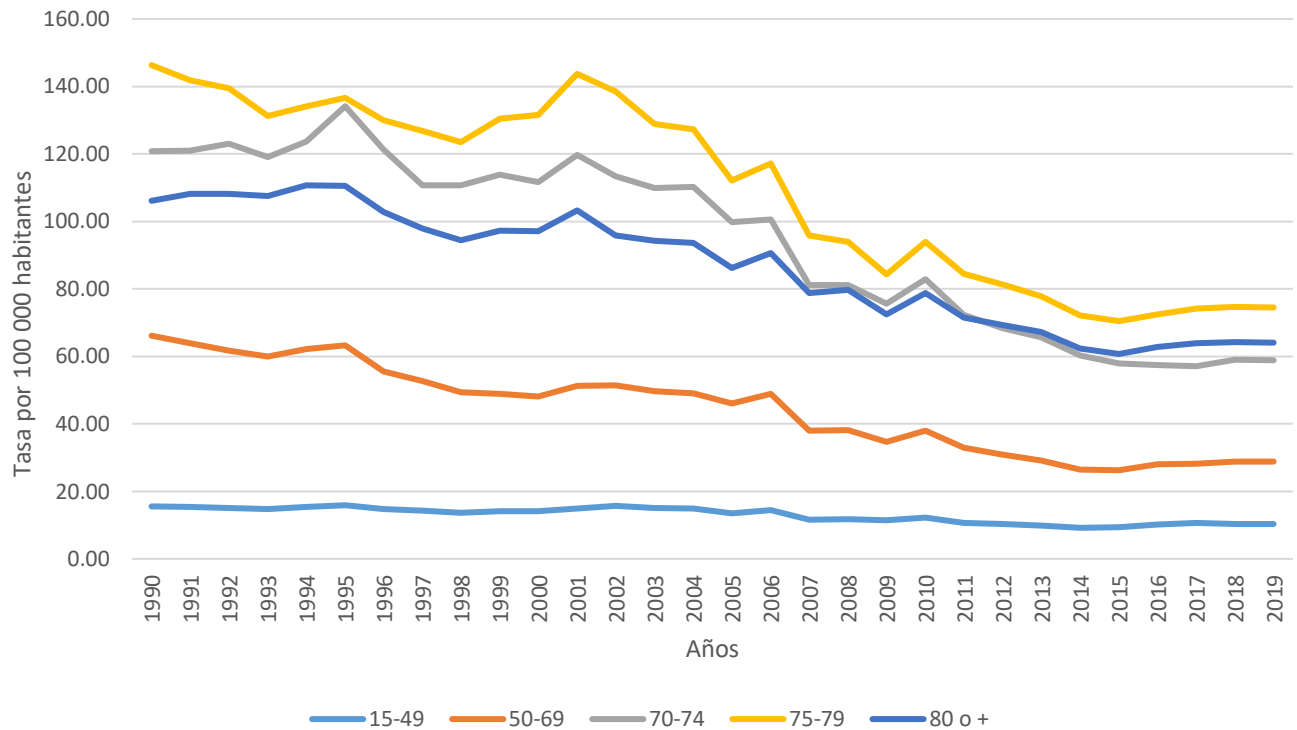


Figura N° 5 Tasas de años de vida ajustados por discapacidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la figura N°5 se observan las tasas de AVAD por LMC en el periodo de 1990-2019; en ambos sexos. La grafica tiene un comportamiento con una tendencia hacia la baja y muy similar en todos los grupos etarios; exceptuando el grupo de 15-49 años que se mantiene casi lineal con tasas muy constantes que no superan los 20 por cada 100 000 habitantes. El grupo con las mayores tasas fue el de 75-79 años;

durante todo el periodo; el pico más alto fue al inicio del periodo con una tasa de 146,31 por cada 100 000 habitantes; a este grupo le siguen los pacientes de 70-74 años, y de tercer lugar los de 80 o más años. A partir del año 2006 estos últimos grupos se comportan de manera muy similar, pero con tasas levemente más bajas en el grupo de 80 o más años.

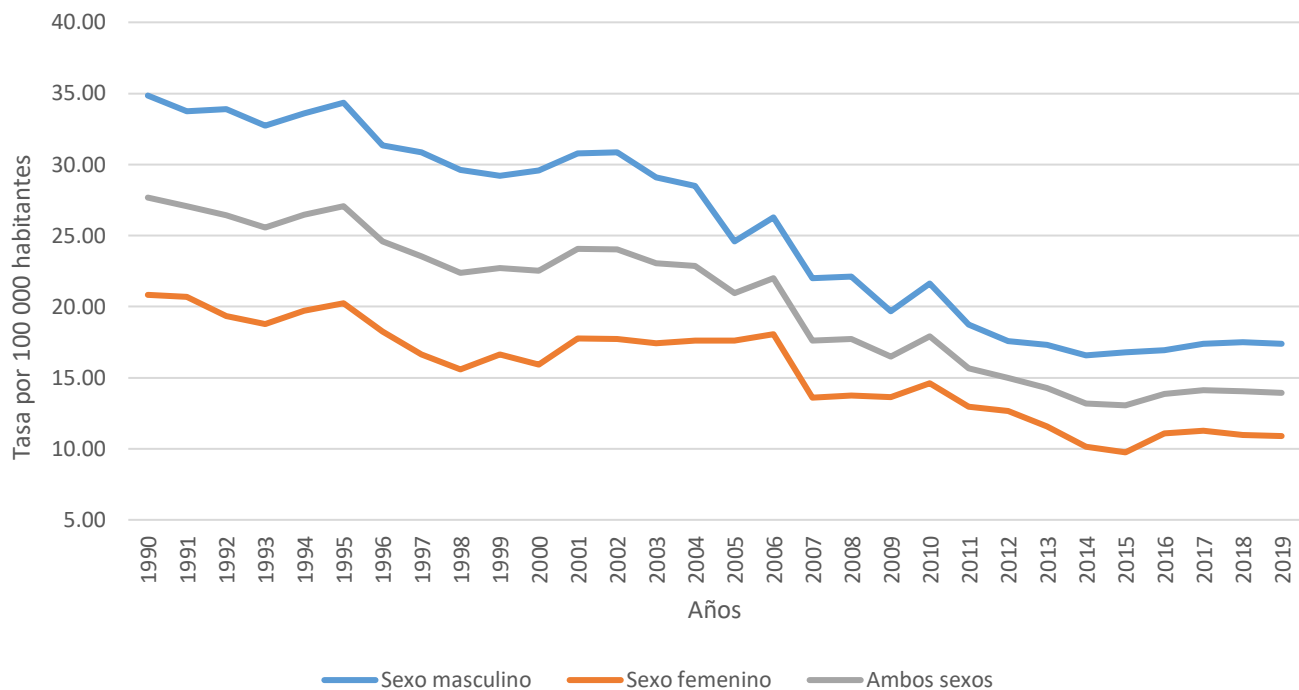


Figura N° 6 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

La figura N°6 es una representación de las tasas de AVAD por LMC de 1990-2019. La tendencia en ambos sexos es hacia la baja; pero con números notablemente más bajos para las mujeres. Los hombres tuvieron valores máximos de 34,85 por cada 100 000 habitantes a inicio del periodo; mientras que el punto más bajo fue de 16,57 por cada 100 000 habitantes para el 2014. En las mujeres el punto mas alto fue de 20,83 por cada 100 000 habitantes al inicio del periodo, y el punto más bajo fue para el 2015 con 13,05 por cada 100 000 habitantes.

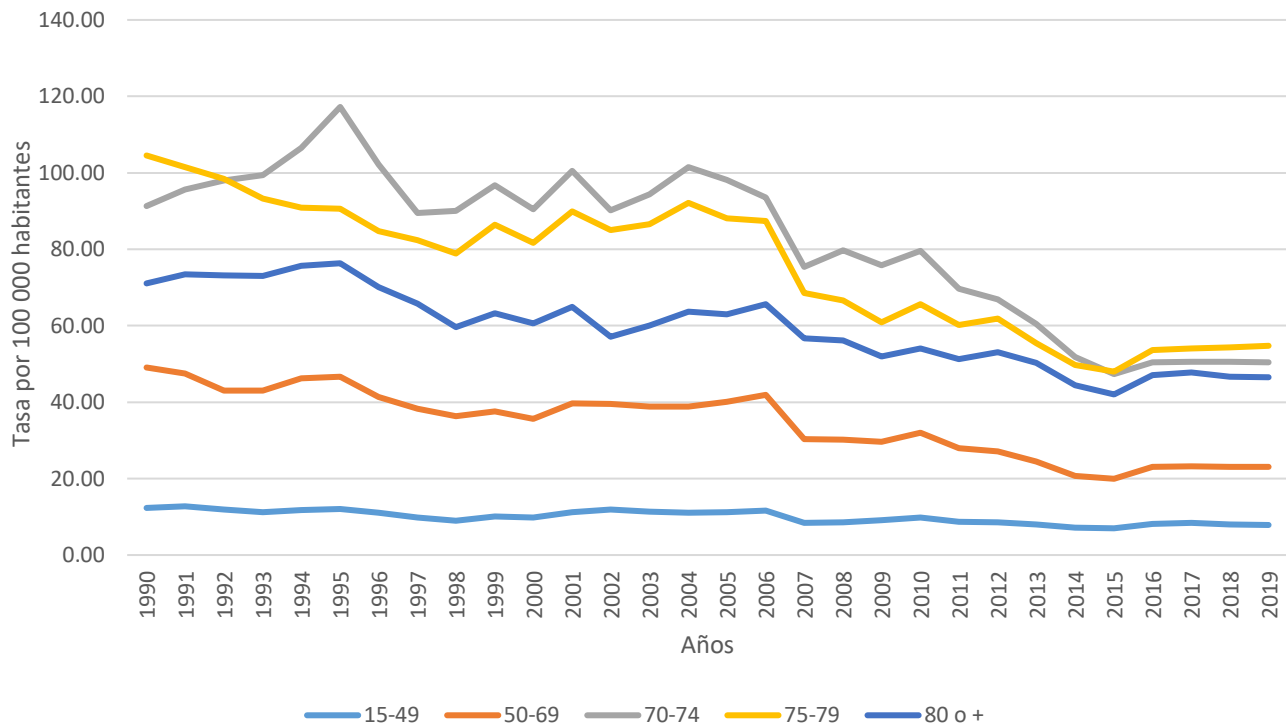


Figura N° 7 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°7 se puede observar el comportamiento gráfico por grupo etario de las tasas de AVAD por LMC en mujeres; en el periodo de 1990-2019. El grupo con las mayores tasas fue el de 70-74 años; con un pico máximo en 1995, de 117,24 por cada 100 000 habitantes. Este grupo a diferencia de los otros tuvo un inicio con una subida exponencial. A este grupo le sigue el de 75-79 años; con tasas muy similares sin embargo su comportamiento inicial fue hacia la baja, con un repunte a partir de 1998. Del año 2011 al 2015 hay una disminución de las tasas en todos los

grupos; y es a partir del año 2016 que la gráfica tiende a estabilizarse de manera muy similar en los 3 grupos más longevos.

El grupo con las menores tasas fue el de 15-49 años con un máximo de 12,75 por cada 100 000 habitantes.

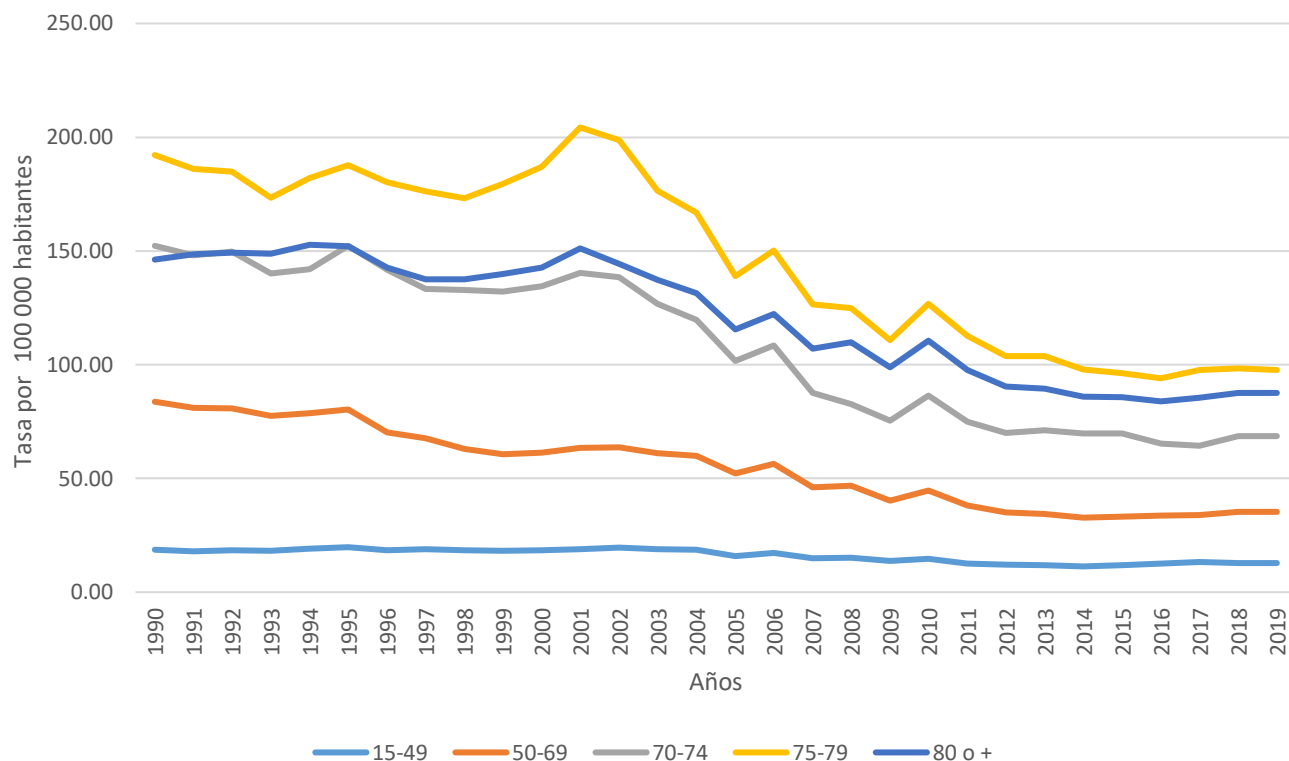


Figura N° 8 Tasa de años de vida ajustados por discapacidad por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°8 se puede observar el comportamiento gráfico por grupo etario de las tasas de AVAD por LMC en hombres es; en el periodo de 1990-2019. En el sexo masculino el grupo que presento las mayores tasas de años de vida ajustados por discapacidad fue el de los 75-79 años, con un pico máximo en 2001 de 204,30 por cada 100 000 habitantes; a este grupo le sigue el de los 80 o más años con una tasa máxima de 151,08 por cada 100 000 para el mismo año y de tercer lugar el de 70-74.

Manteniéndose muy por debajo están los menores de 70, que comprende los grupos de 50-69 y el de 15-49; este último con un pico máximo de 19,49; mismo que se encuentra muy por debajo del mínimo para los otros grupos de edad; el mínimo para el grupo con las mayores tasas fue de 87,50 por cada 100 000 habitantes mientras para este grupo fue de tan solo 11,32 por cada 100 000 habitantes.

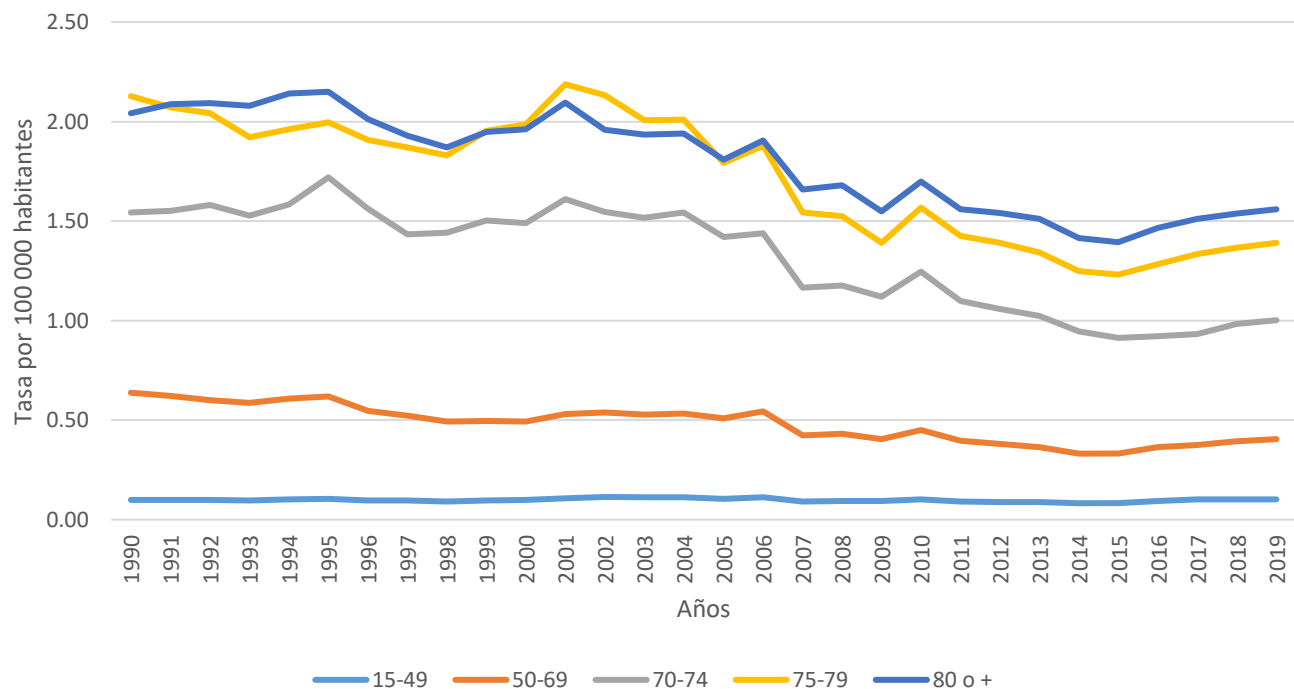


Figura N° 9 Tasas de años de vida vividos con discapacidad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N° 9 están representadas las tasas de AVD por LMC en ambos sexos, por edad en el periodo de 1990-2019. Se evidencia un comportamiento similar de la grafica, para los grupos etarios de 80 o mas y el de 75-79 años; ambas inician con valores similares; 2,13 y 2,04 por cada 100 000 habitantes respectivamente; con un punto maximo de 2,19 por cada 100 000 habitantes en los pacientes de 75-79 años y de 2,10 por cada 100 000 habitantes en los mayores de 80 años. Seguido de estos dos grupos esta el de 70-74 años con tasas que no pasan los 1,72 por cada 100 000 habitantes. En la parte mas baja de la gráfica se sitúan los pacientes mas jovenes, siendo el grupo de 15-49 años los que presentan cifras mas bajas y casi despreciables, cercanas al cero.

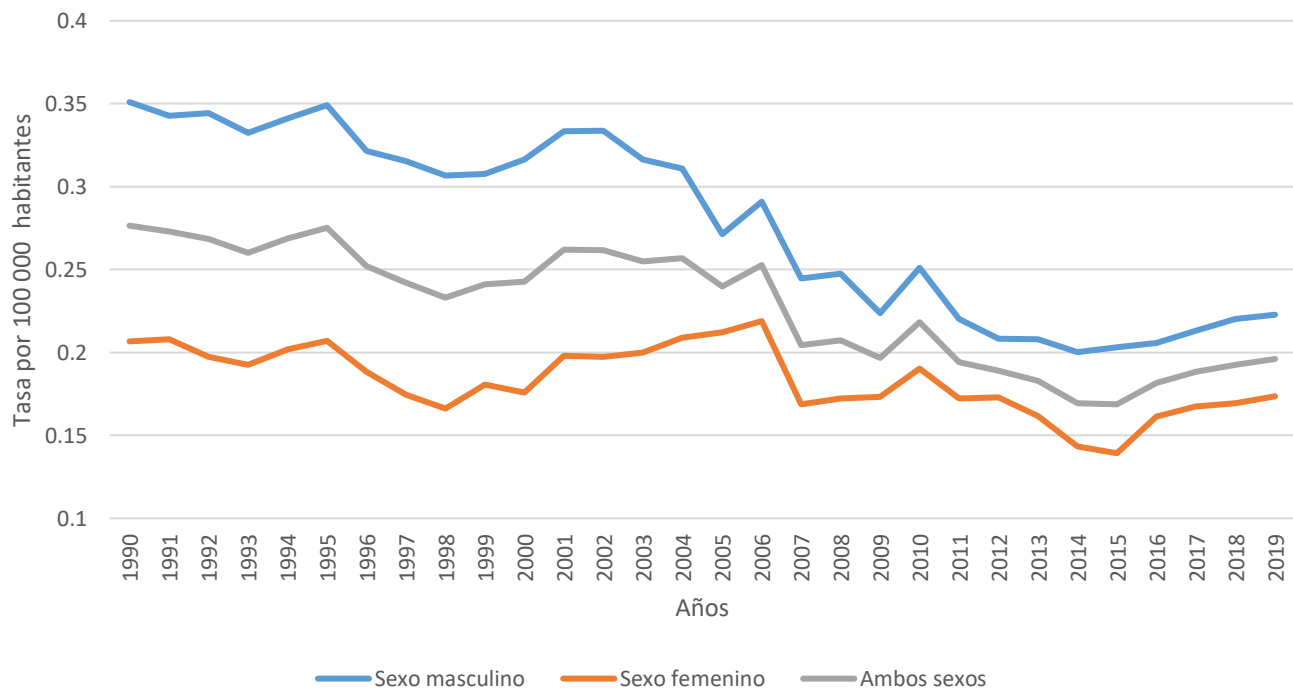


Figura N° 10 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°10 se observan las tasas de AVD estandarizadas por edad por LMC en ambos sexos para el periodo de 1990-2019. Si se comparan ambos sexos, se logra evidenciar que las tasas del sexo masculino son evidentemente más altas que las de las mujeres. El pico máximo se da en el año 1995 con 0,34 por cada 100 000 habitantes para los hombres; mientras que el de las mujeres se da en el 2006 con 0,22 por cada 100 000 habitantes. Para ambos sexos en conjunto, el valor máximo fue de 0, 28 por cada 100 000 habitantes. Ambos sexos se comportan de manera similar con una tendencia a la baja; hasta lograr su estabilización hacia final del periodo.

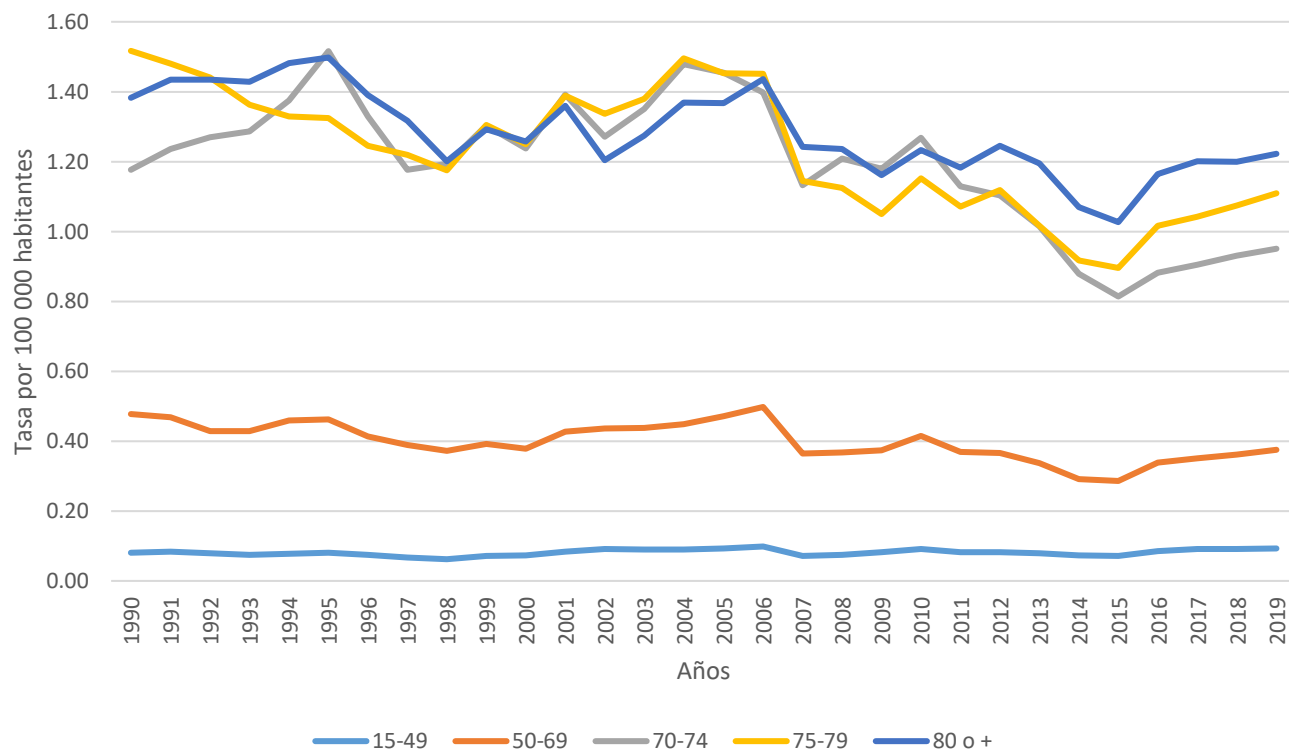


Figura N° 11 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°11 se observa la representación de las tasas de AVD por edad por LMC en el sexo femenino el periodo de 1990-2019. El gráfico refleja la relación existente entre los grupos etarios más longevos (70-74, 75-79, 80 o más) con la enfermedad. El grupo que presentó las tasas más altas fue el de 75-79 años con 1,52 por cada 100 000 habitantes; si bien es cierto inicia decreciendo hasta el año 1998; para el final del periodo se vuelven a elevar sus cifras; sin embargo no se alcanzan ni se superan las iniciales; a diferencia de este grupo; las pacientes de 70-

74 y de 80 o más inician el periodo con un aumento en las tasas hasta 1995 donde caen levemente.

Para los años 2010-2012 las cifras caen drásticamente; sin embargo a finales del periodo existe un repunte en esos grupos; siendo así los de 80 o más años los que acaban con las tasas más altas. Los grupos de 50-69 y de 15-49 son los que presentan tasas más bajas en comparación al resto; con cifras que no llegan ni a uno.

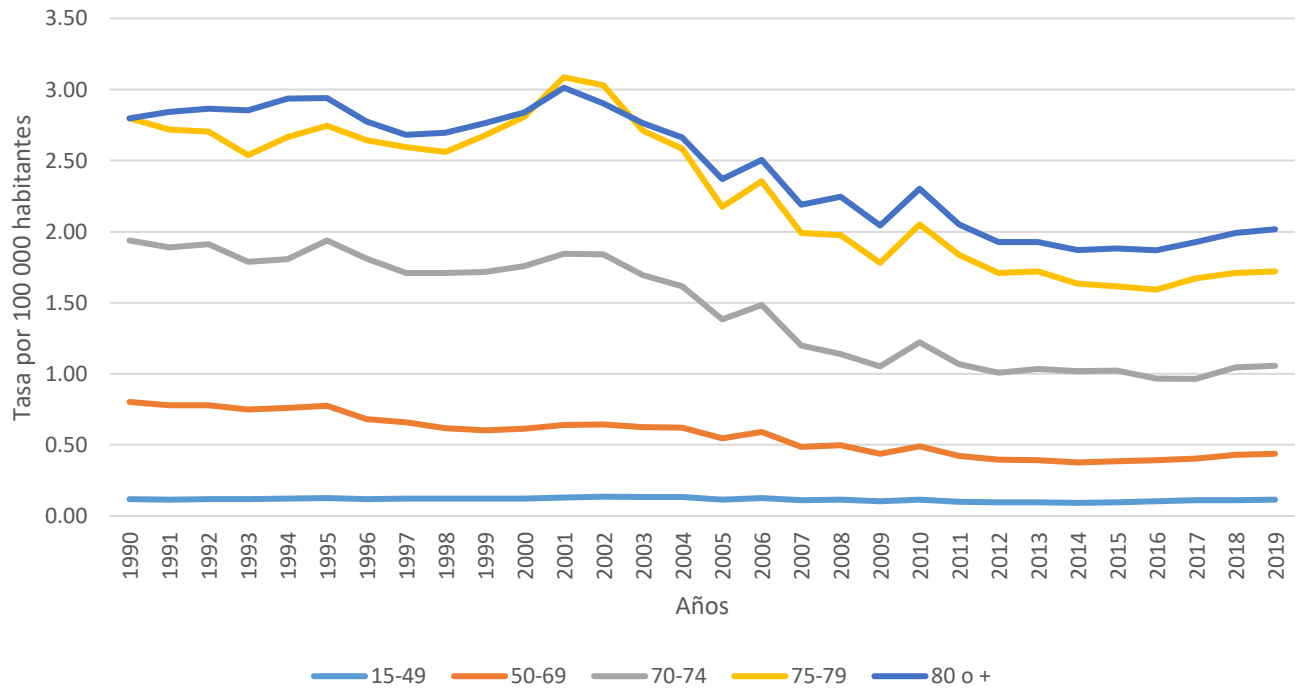


Figura N° 12 Tasa de años de vida vividos con discapacidad, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino, en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°12 se ven representadas las tasas por edad de los AVD por LMC en el periodo de 1990-2019; para el sexo masculino. Como se observa en la gráfica los grupos de edades de 75-79 y mayores de 80 se comportan de manera similar con leve variación de las tasas; siendo así los de 75-79 los que presentan el pico máximo con una tasa de 3,03 por cada 100 000 habitantes en el año 2001 y para el mismo año con 3,01 en el grupo de 80 o más años. El grupo de 70-74 se encuentra en la mitad de la gráfica con valores máximos de 1,94 por cada 100 000 habitantes; los

últimos dos grupos se encuentran por debajo de la gráfica y presentan los valores más bajos y en su mayoría constantes.

Al final del periodo, todos los grupos tienden a la estabilización de las tasas con un mínimo aumento de estas; pero si una marcada disminución respecto al inicio.

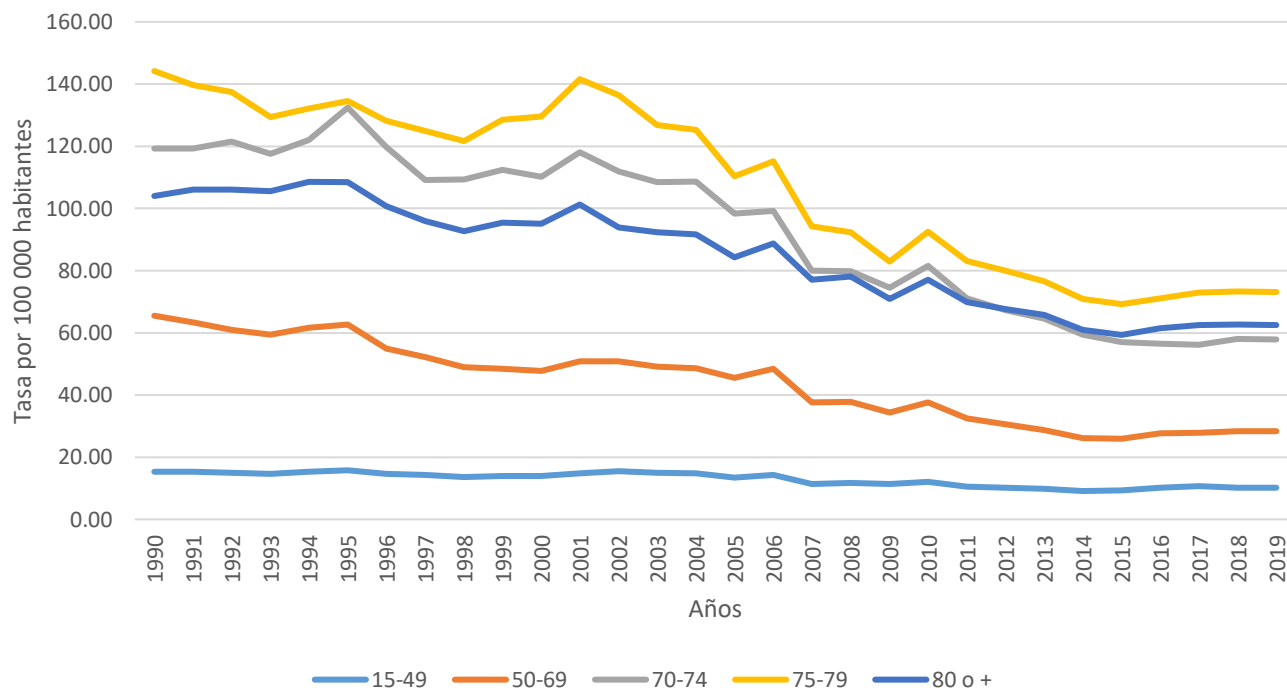


Figura N° 13 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por leucemia mieloide crónica en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°13 se representan las tasas de AVP, por LMC en ambos sexos por edad en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. De acuerdo con esta gráfica; el grupo con las mayores tasas es el de 75-79 años; con una tasa máxima de 144,18 por cada 100 000 habitantes, justo al inicio del periodo. Este grupo inicia con un leve descenso y varios repuntes a lo largo del periodo, parecido a lo que se presenta en el grupo de 50-69 años, claramente este último; con cifras muy inferiores. Para los

grupos de 70-74 y 80 o más años el pico máximo se da para el año 1995. La tendencia para todos los grupos etarios es hacia la baja con algunos picos de aumento; sobre todo en las poblaciones más longevas; sin embargo, hacia el final del periodo la gráfica tiende a estabilizarse. El grupo con las tasas más bajas fue el de los pacientes entre 15-49 años con cifras máximas de 15,78 por cada 100 000 habitantes.

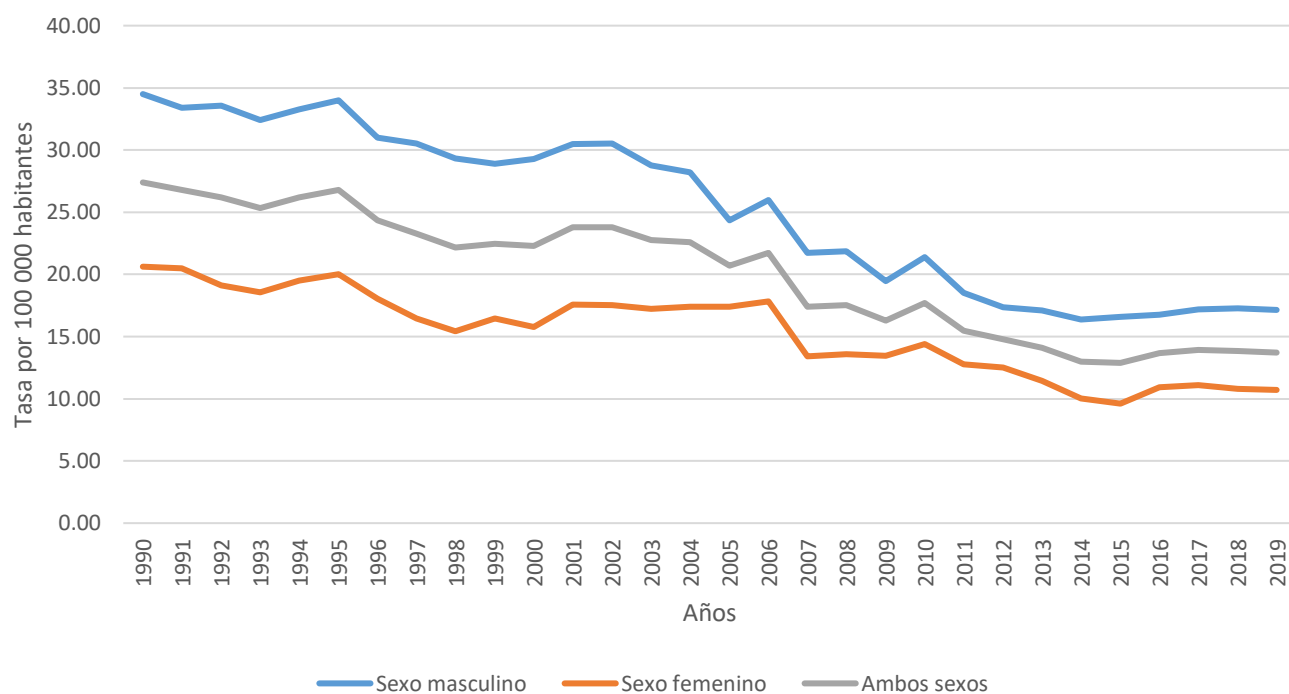


Figura N° 14 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N° 14 se observan las tasas de AVP estandarizada por edad por LMC en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Mediante este grafico se puede observar que los hombres presentaron las mayores tasas de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura por esta enfermedad; y que sus cifras casi que duplican a las cifras que presentaron las mujeres. En cuanto al aumento y la disminución de las tasas, ambos sexos se comportaron muy similar. El pico máximo para ambos fue al inicio del periodo; los hombres con un pico máximo de 34,50 por cada 100 000 habitantes; mientras que las mujeres tuvieron

una tasa máxima de 20,49 por cada 100 000 habitantes. Al inicio del periodo para ambos sexos fue una tasa de 27,39 por cada 100 000 habitantes; para acabar a final del periodo con una tasa de 13,72 por cada 100 000 habitantes. En general la tendencia para ambos sexos es hacia la baja a partir del año 2010, con un leve repunte en el 2016 para ambos.

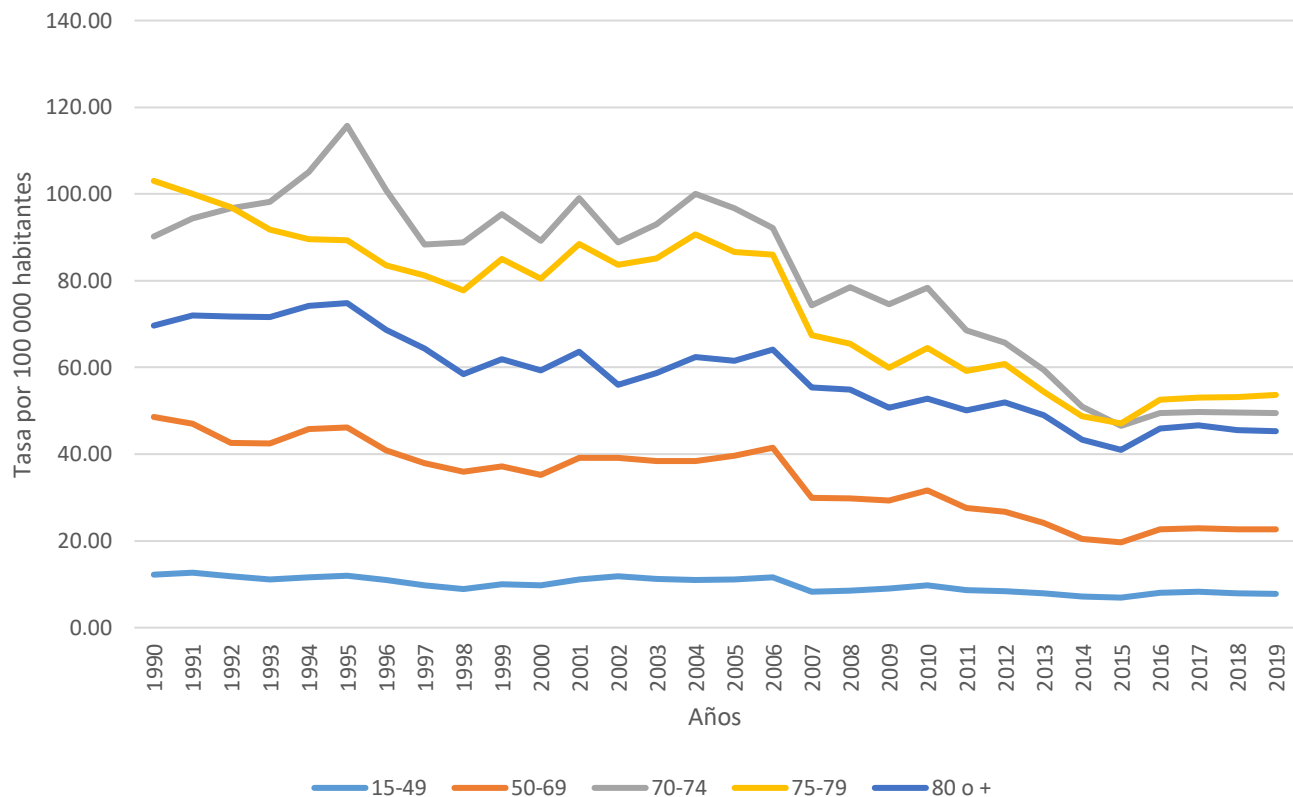


Figura N° 15 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo femenino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°15 se ven reflejadas las tasas de AVP por LMC en el sexo femenino de 1990-2019. En el sexo femenino, el grupo que presentó las tasas más altas fue el de 70-74 años; superado únicamente a final del periodo, a partir del 2015; por el grupo de 75-79 años.

La tasa máxima para el grupo de 70-74 años fue de 115,72 por cada 100 000 habitantes en 1995; mientras que para el grupo de 75-79 fue de 103,2 por cada 100 000 habitantes, en el año 1990. De tercer lugar se encuentra el grupo de 80 años o más; seguido de las de 50-69; y por último el grupo de 15-49 con una gráfica casi lineal con valores máximos de 11,79 por cada 100 000 habitantes.

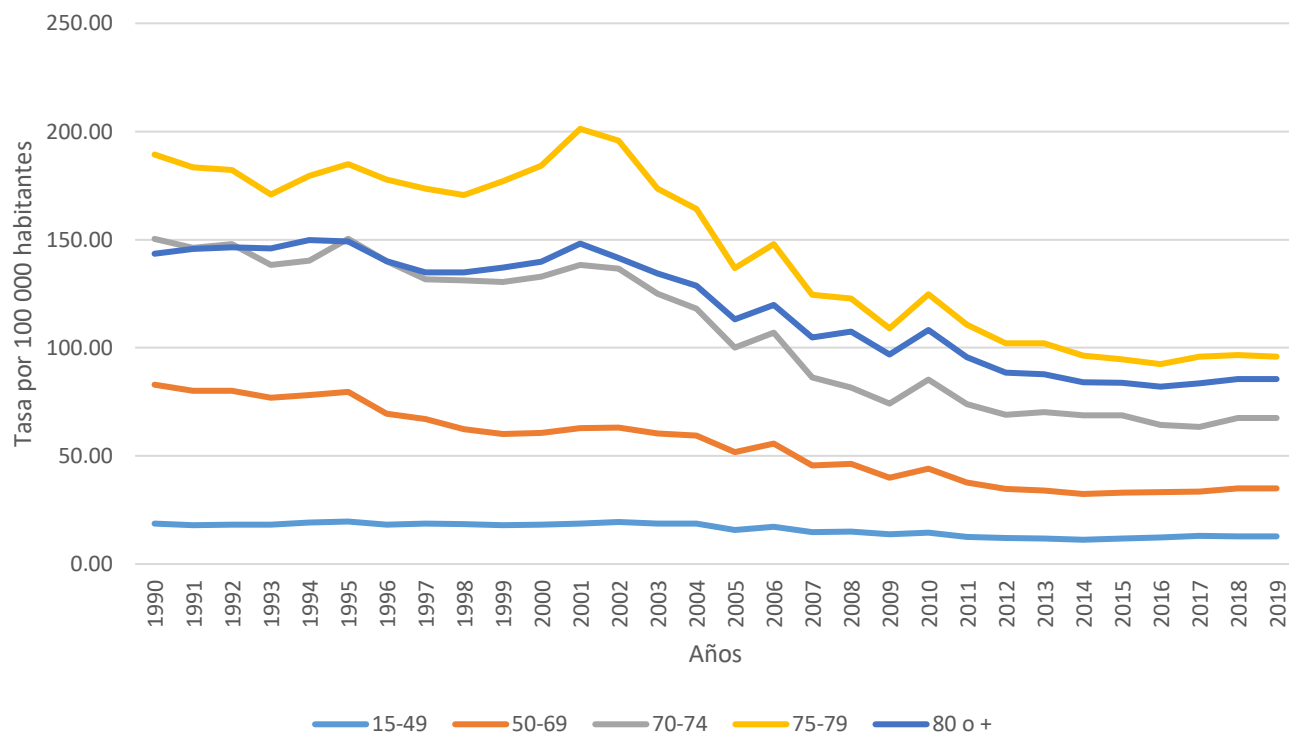


Figura N° 16 Tasa de años de vida potencialmente perdidos por muerte prematura, por edad por leucemia mieloide crónica en el sexo masculino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°16, se observa el gráfico con las tasas de AVP, por edad por LMC en el sexo masculino en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Comparado con las mujeres, en el sexo masculino las tasas son visiblemente más altas. El grupo de los 75-79 años es el que presenta las mayores tasas, con un pico máximo en el 2001 de 201,21 por cada 100 000 habitantes. El grupo de los 70-74 y el de los 80 o más se comportan de manera muy similar, notándose una leve disminución de las tasas para el final del periodo, sobre todo en el grupo de 70-74 años. El grupo de

los 15-49 años en su representación gráfica de estas tasas a lo largo de los años se mantuvo constante; manteniendo una línea recta en casi todo el periodo; con tasas que no superan los 19,65 por cada 100 000 habitantes.

La tendencia en todos los grupos de edad fue hacia la baja, con una marcada disminución de las tasas.

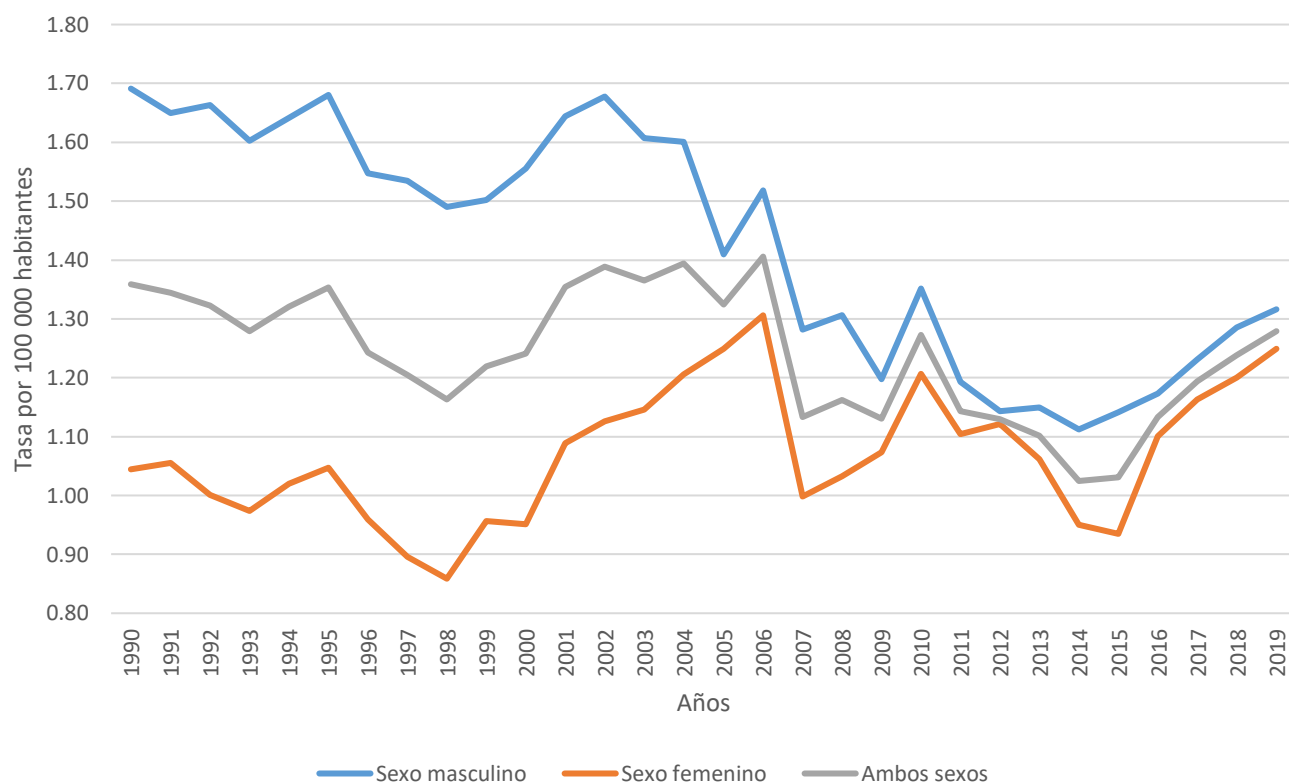


Figura N° 17 Tasa de prevalencia estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°17 se aprecia un gráfico comparativo por sexo de la prevalencia de la LMC en el periodo comprendido entre 1990-2019. Las 3 líneas de tendencia se comportan de manera similar: para el inicio del periodo, las tasas bajaron levemente hasta el año 1993; estas tuvieron un leve ascenso hasta 1995; sin embargo estas tasas nuevamente bajaron hasta el año 1998 para tener el más amplio repunte posterior a esta fecha y hasta 2006; posterior a esto las tasas fueron muy

cambiantes; pero en términos generales hacia el final del periodo tienden a tener un crecimiento exponencial.

Las tasas máximas de 1,68 por cada 100 000 habitantes se presentaron en el sexo masculino. El sexo femenino sigue un patrón similar al masculino, sin embargo presenta tasas de prevalencia significativamente menores.

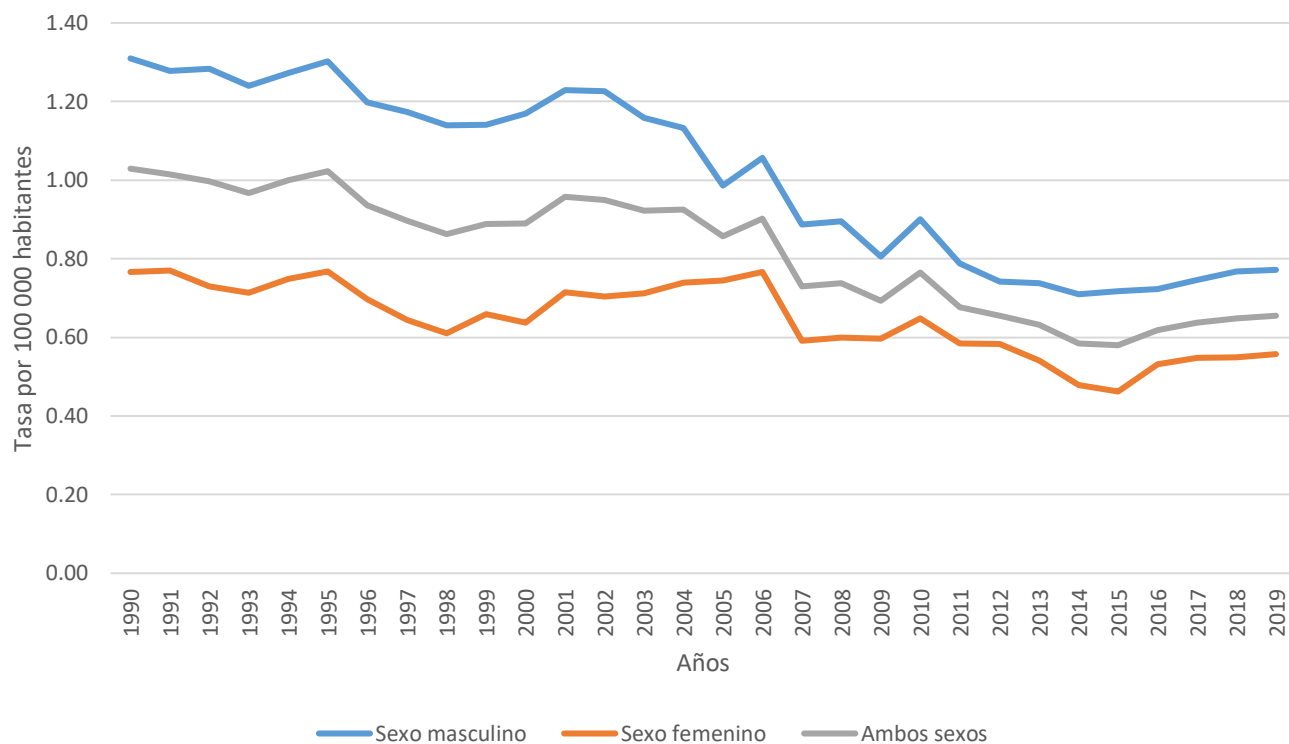


Figura N° 18 Tasa de incidencia estandarizada por edad por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019. Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

En la Figura N°18 se aprecia un gráfico comparativo por sexo de la incidencia de la LMC en el periodo comprendido entre 1990-2019. Cuando se compara ambos sexos en conjunto; se logra evidenciar tasas máximas de 1,02 por cada 100 000 habitantes, esto para el año 1995; pero más detalladamente; se logra apreciar que el sexo masculino presentó las mayores tasas de incidencia de la enfermedad para el mismo año, con tasas que alcanzan los 1,3 por cada 100 000 habitantes y las

mujeres que en el pico más alto, sus tasas de incidencia alcanzan valores de 0,77 por cada 100 000 habitantes.

Un aspecto que es importante destacar es que en ambos sexos, la enfermedad tiene un comportamiento similar para todos los periodos; sin embargo, a lo largo del periodo los hombres se mantuvieron por encima de las mujeres.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Dentro del grupo de las neoplasias se encuentran las leucemias; y estas ocupan el puesto número 11 de los diagnósticos por cáncer en el mundo, dentro de este amplio grupo; y a propósito de este trabajo está la leucemia mieloide crónica.

En nuestro país, esta patología es muy poco frecuente; y es sobre todo de personas adultas mayores; sin embargo resulta de gran utilidad; el análisis de carga de la enfermedad, ya que es una herramienta de gran valor en el aspecto epidemiológico y en la salud pública. La medición de los AVADS valora no solo el impacto de las comorbilidades y secuelas; sino que también la eventual discapacidad que puede surgir a partir de diversas enfermedades o estados de salud. La carga de la enfermedad se calcula mediante la suma de los años de vida perdidos más los años vividos con discapacidad.

En cuanto al desempeño de los Años de Vida Perdidos (AVP) es innegable la ardua labor que ha venido haciendo Costa Rica en materia de salud pública para bajar esas tasas respecto al inicio del periodo, si se comparan los datos de los años 2000 con respecto a los años 90's la mejora es sustancial, logrando así, que disminuyeran los años de vida saludables perdidos por dicha enfermedad.

El sistema de salud costarricense se encuentra posicionado como uno de los mejores sistemas de salud del mundo; esto gracias a los tratamientos de bajo costo y de buena calidad prestados por la Caja Costarricense del Seguro Social. Costa Rica obtuvo un incremento del gasto público para salud; para el 2019 invierte un 5,38% del ingreso nacional en sector salud, y para ser un país de ingreso medio alto son datos muy positivos, y casi equiparables a otras regiones más desarrolladas³⁹. Si observamos el panorama a nivel mundial con un país referente de la economía y

acceso a los servicios de salud como lo es Estados Unidos este país representa uno de los mayores gastos en salud; en términos per cápita; para 2019 gastó un 22,55% del ingreso nacional en el sector salud, por lo cual se ha logrado observar que estas cifras han influenciado positivamente en los estándares de carga de la enfermedad; por ejemplo en el caso específico de la LMC⁴⁰.

En nuestro país el comportamiento del indicador de carga de la enfermedad, AVAD por LMC, para el periodo en estudio fue con una tendencia en ambos sexos en general hacia la baja; con números notablemente más bajos para las mujeres.

Al comparar este indicador por grupos etarios, se evidenció que el comportamiento es muy similar en todos los grupos; exceptuando el grupo de 15-49 años que se mantiene casi lineal con tasas muy bajas y constantes; en contraste con el grupo de 75-79 años; que tuvo las tasas más altas durante todo el periodo. Esto podría explicarse por la población que es mayoritariamente afectada por esta enfermedad, que resulta ser los pacientes de mayor edad; lo cual coincide a su vez con la pirámide poblacional de tipo regresivo que el país ha presentado para dicho periodo y que se ha mantenido con el paso del tiempo.

Teniendo en cuenta que un AVAD representa un año de vida saludable perdido; la valoración de la carga de la enfermedad no solo permite una valoración real de un problema de salud en una determinada población o grupo etario, sino que también promueve la formulación de estrategias, intervenciones y políticas que puedan brindar un buen soporte y una adecuada repuesta frente a la enfermedad.

Con respecto a la mortalidad de la LMC para el período en estudio; la leucemia mieloide crónica es considerada como una enfermedad no transmisible, por lo tanto uno de los indicadores de progreso de la enfermedad son las tasas de mortalidad ajustadas por edad.

En este trabajo se logró evidenciar que, para ambos sexos el grupo que tuvo las tasas más altas de mortalidad por leucemia mieloide crónica de 1990 al año 2019 es el de 80 o más años, con tasas cercanas a 12 por cada 100 000 habitantes; siguiendo así; de manera descendente respecto a los grupos etarios, es decir; a una menor edad son menores las cifras obtenidas para este indicador; y es por esta razón que los grupos más jóvenes no son un reflejo demasiado importante para esta patología, contrario a los pacientes de mayor edad que tienen las cifras más altas.

Por décadas, la LMC ha sido tratada con agentes quimioterapéuticos como el busulfán, la hidroxiurea y el interferón; sin embargo, para el año 2001, la FDA probó el uso de medicamentos Inhibidores de Tirosina Kinasa (TKI) que mejoran la tasa de supervivencia en estos pacientes a 8 años; esto en el 85 % de los casos³⁹; este hecho en específico, explica por qué a partir de este año son notorios los cambios en las tasas de este indicador; y se logra bajar las tasas respecto al inicio del periodo, en casi un 50% (como se puede observar en **Tabla 3. ANEXO 2. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD,AVD y AVP; por LMC, estandarizados por edad para CR en el período de 1990-2019.**)

Con respecto al análisis de la mortalidad, y la correlación existente con el desarrollo de nuevas terapias; se ha observado que teniendo un mejor conocimiento de la biología de la enfermedad, ha sido la piedra angular que ha permitido el desarrollo

de tratamientos blanco-moleculares como estos Inhibidores de Tirosina Quinasa, logrando así una mejora significativa en la sobrevida de estos pacientes.

Con la introducción de estos fármacos, sobre todo con la introducción del Imatinib, se generó un cambio en el seguimiento de la LMC. Con forme ha pasado el tiempo se ha visto la necesidad de mejorar su eficacia y optimizar el manejo de los pacientes, esto a su vez llevó al desarrollo de nuevos fármacos dentro de este grupo, como lo son: Desatinib, Nilotinib, Ponatinib y Bosutinib; que son considerados fármacos de segunda línea. La evolución de las técnicas genéticas y moleculares también permitió mejorar el monitoreo de esta enfermedad en el mundo¹³.

Según un estudio realizado por distintos profesionales en hematología; el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en Costa Rica presenta una eficacia comparable a lo reportado en otros países más desarrollados, sin embargo aún existen algunas dificultades de acceso al medicamento y a el monitoreo de la enfermedad; otro factor que influye en esto, es que en el país, debido a la organización institucional de la Caja Costarricense del Seguro Social, la mayoría de los departamentos del servicio de hematología se encuentran en los hospitales a nivel central; esto significa que hay algunos pacientes con dificultad para el desplazamiento hacia estos hospitales, lo cual puede incidir negativamente en la adherencia al tratamiento y al seguimiento de dichos pacientes¹³.

La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) incluye al imatinib en su LOM como primera línea de tratamiento para la LMC; los medicamentos de segunda línea (tales como Nilotinib y Desatinib) también están aprobados pero deben llevar un

proceso distinto y ser solicitados por el especialista a la dirección de farmacoepidemiología para ser brindados a pacientes que así lo requieran¹³.

Costa Rica es considerado un país de ingreso medio alto que experimentó un crecimiento económico sostenido en los últimos 25 años; sin embargo este no posee un presupuesto destinado a la salud, tan alto como si existe en otras naciones más desarrolladas, y aunque con el paso de los años se ha impulsado de manera positiva el aumento en el gasto público dirigido al sector salud logrando prácticamente la cobertura sanitaria casi que a el 100% de la población; siguen siendo cifras muy elevadas en el costo de las terapias por lo que la atención de estos pacientes sí que representa un fuerte impacto en la economía del país⁴¹.

Solo el imatinib representa el segundo medicamento de mayor costo para la seguridad social, con una inversión superior a USD \$ 6 000 000 anuales, teniendo en cuenta que en la inmensa mayoría de pacientes, la terapia con este medicamento suele ser necesaria de por vida^{13,42}.

En nuestro país, medicamentos como el Desatinib rondan los 2000 dólares mensuales; y es por sus costos tan elevados que los pacientes muchas veces requieren procesos o mecanismos legales como recursos de amparo para la aprobación y obtención de los mismos; haciendo que los pacientes tengan dificultades y retrasos en el acceso del medicamento, teniendo un gran impacto y haciendo que su salud desmejore con cada retraso en la atención.

En lo que respecta al indicador de AVD; con el notorio desarrollo a nivel del sector salud en el país, existe menor discapacidad asociada a dicha enfermedad para el

periodo en estudio, el país ha tenido que desarrollar diversas estrategias como grupos de apoyo, mejores accesos a fármacos y sobre todo el acceso a cuidados paliativos en estos pacientes, por lo que todo esto ha contribuido a la mejora sustancial de las tasas.

Lo que respecta a las ayudas sociales para este tipo de patologías; actualmente en nuestro país existe una organización comunitaria sin fines de lucro, ubicada en San Pablo de Heredia, para pacientes con diagnóstico de leucemia y mieloma; la misma tiene por nombre Asociación Amalia y Glenn Dewey para pacientes con Leucemia o Mieloma (AGALEMO)⁴³. AGALEMO fue fundada en 1998 por un grupo de pacientes con leucemia y mieloma múltiple con el fin de brindar apoyo emocional al propio paciente y también a sus familiares; así mismo, al público en general en asuntos sobre la leucemia o el mieloma; ellos como organización tienen ya 23 años de experiencia en realizar actividades para reunir a los pacientes, darles capacitaciones, así como fortalecer a los pacientes, brindándoles ayuda en sus procesos de enfermedad⁴³.

Los pacientes con diagnóstico de LMC reciben educación y capacitación en los derechos como pacientes; en cuanto al acceso a atención y a los tratamientos oportunos.

En cuanto a la atención por cuidados paliativos, en el país existe un centro especializado en este ámbito; el cual es el Centro Nacional del Dolor y Cuidados Paliativos, de la mano con este centro existe un plan de atención para todos aquellos pacientes que así lo requieran⁴⁴.

Existe un documento llamado necesidades de cuidado paliativo en Costa Rica; dentro de todas las necesidades ahí expuestas, se detalla que las enfermedades oncológicas en general representan un 38% de necesidad de atención por cuidados paliativos en el país; y dentro de estas se encuentran por supuesto las leucemias dentro de las entidades que más atención requieren por este servicio , por lo que es de vital importancia apoyar a los pacientes con este tipo de terapéuticas para lograr una mejor calidad en la vida de los pacientes con pronósticos que ya deporsi muchas veces son reservados y difíciles de sobrellevar ⁴⁴.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- En lo que respecta a la mortalidad; el grupo que tuvo las tasas más altas de mortalidad por leucemia mieloide crónica para el periodo comprendido de 1990-2019 es el de 80 o más años, con tasas cercanas a 12 por cada 100 000 habitantes; a este grupo lo sigue el de 75 a 79 años, siguiendo así de manera descendente; respecto a los grupos etarios se notó que a menor edad es menos frecuente que se dé la enfermedad y por lo tanto es menor la afectación; y es por esta razón que los grupos más jóvenes no son un reflejo demasiado importante para esta patología. Se logró determinar que los hombres presentaron las cifras más altas de mortalidad por LMC para el período en estudio.
- Con respecto a los datos obtenidos de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) se concluye lo siguiente; en Costa Rica para el periodo comprendido entre 1990 al 2019 por leucemia mieloide crónica se observa que el sexo masculino presentó las tasas más altas para el periodo en estudio, estas cifras altas de AVAD reflejan y cuantifican la pérdida de salud por esta patología; si se compara por grupos etarios, se logró evidenciar que el grupo con las mayores tasas fue el de 75-79 años; durante todo el periodo para ambos sexos. Se logró determinar que los grupos etarios más longevos (70-74, 75-79, 80 o más) tanto en el sexo masculino como femenino, fueron los que presentaron las cifras más elevadas de años vividos con discapacidad, siendo el sexo masculino el que obtuvo cifras discretamente más altas entre ambos sexos; también se infiere que los pacientes más

jóvenes fueron quienes obtuvieron los valores más bajos en ambos sexos, hecho que puede ser atribuido a que en estas edades no es tan frecuente que se presente dicha enfermedad.

- Al observar el comportamiento del indicador de Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVP) a través del periodo de 1990-2019 en ambos sexos se logra documentar que el grupo con las mayores tasas es en general la población mayor de 70 años, y de este grupo los de 75-79 años tuvieron las cifras más altas. El grupo con las tasas más bajas fue el de los pacientes entre 15-49 años. También se logró evidenciar que los hombres presentaron las mayores tasas de Años de Vida Potencialmente Perdidos por muerte prematura por esta enfermedad.
- El indicador de los Años Vividos con Discapacidad (AVD) ha mejorado con el notorio desarrollo a nivel del sector salud en el país, se concluye que existe un menor peso de discapacidad asociado a LMC para el periodo en estudio. Este indicador se comportó de manera muy similar para ambos sexos y se evidencia como bajaron las tasas drásticamente si se compara el inicio respecto al final del periodo. Las tasas más altas de este indicador se presentaron en la población masculina; siendo la población de 80 o más años los que tuvieron los valores más altos para el periodo en estudio; en el caso de las mujeres las tasas más altas fueron en el grupo de 75-79 años en la mayor parte del periodo, sin embargo hacia el final del período, a partir del 2010 las de 80 o más años son los que presentaron las tasas más altas.

- Respecto a la prevalencia de la LMC para el periodo en estudio, se pudo observar que el sexo masculino fue el que tuvo las tasas más altas en el país; y el sexo femenino presentó tasas que fueron significativamente menores.
- En cuanto a la incidencia de la LMC, en general para Costa Rica las tasas se comportaron con una marcada reducción. Con el análisis de la incidencia por sexo; se logró evidenciar que los hombres fueron los que presentaron las mayores cifras con valores de hasta 11.90 por cada 100 000 habitantes hasta un 7.72 por cada 100 000 habitantes para el final del periodo; el hecho de que esta tasa se comporte de esta manera podría explicarse por el mejor acceso a métodos diagnóstico, sociedad mejor informada, y captación precoz de la enfermedad gracias al surgimiento de nuevas técnicas y del mejor conocimiento de la biología de la enfermedad.

6.2 RECOMENDACIONES

- Plantear grupos de consulta presencial o domiciliaria según se requiera, tanto a manera individual como grupal para atención al paciente con leucemia mieloide crónica y a sus familiares; para brindarles información detallada y darles a conocer mejor el padecimiento, sus etapas, y tratamiento; y así lograr evacuar eventuales dudas que puedan surgir con el manejo de la misma.
- Instar tanto a los pacientes como a sus familiares para que asuman un rol activo en el desarrollo de la enfermedad promoviendo la creación de un diario de síntomas para ser evaluados constantemente en cada consulta y así dar un mejor provecho a la misma.
- Se propone la creación de grupos de asistencia presencial y telefónica, a nivel institucional para evacuación de dudas sobre la LMC.
- Creación de campañas de salud en regiones alejadas como lo son las zonas rurales y comunidades indígenas, donde la población pueda asistir para realizarse estudios de laboratorio y revisiones periódicas para así obtener una captación más temprana de esta patología.
- Manejar la enfermedad de una forma interdisciplinaria, con el apoyo esencial del departamento de cuidados paliativos y psicología, así como con otros departamentos que requiera el paciente durante su enfermedad.
- Creación de charlas y espacios para el profesional en salud, donde puedan exponerse aspectos importantes de esta enfermedad; y así mismo compartir

evidencia reciente del manejo de la misma, propiciando así la investigación en el sector salud.

- Concientizar y educar al médico sobre la importancia de la interpretación y análisis sobre los estudios de carga de la enfermedad; más allá de las estadísticas clásicas de mortalidad, la carga de la enfermedad es un indicador muy útil para ver el comportamiento de las enfermedades a lo largo del tiempo; permitiendo así tener una visión más amplia para la elección de tratamientos y métodos terapéuticos a nivel país.
- Incentivar a las comunidades la formación de grupos de apoyo para LMC con el objetivo de brindar educación y capacitación en los derechos como pacientes; en cuanto al acceso a atención y a los tratamientos oportunos; además mejorar el apoyo y promoción a las asociaciones ya existentes como lo es AGALEMO.
- A nivel de la CCSS, mejorar y agilizar los procesos de atención y diagnóstico para este tipo de enfermedades; así como crear una política a nivel institucional que facilite el acceso a los medicamentos ITK para pacientes con LMC que así lo requieran; siempre que esto represente una mejoría de su calidad de vida; sin necesidad de tener que recurrir a otras instancias o largos procesos para la obtención de dichos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. 2015 [Internet]. 2015;1(2). Disponible en: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/58-Texto%20del%20art%C3%AD_culo-162-1-10-20150822.pdf
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016;91(2):252-65.
3. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, Akhtari M, Altman JK, Berman E, et al. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 de noviembre de 2014;12(11):1590-610.
4. Cancer.Net. ¿Qué indican las estadísticas clave sobre la leucemia mieloide aguda? [Internet]. [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Rivas JJ, Castro E, Vindas L, Solano M, Calvo L, Sanchez MF, et al. Leucemia Mieloide Crónica (LMC) Juvenil. A Propósito de un Caso. agosto de 2019;25(2):126-34.
6. Cancer.Net. Leukemia - Chronic Myeloid - CML - Statistics [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/statistics>
7. Morales C, Torres Cárdenas V, Valencia Z J esteban, Ribón G, Rubén Darío MH. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *CES Medicina.* junio de 2010;24(1):97-108.
8. LaRussaA. Facts and Statistics [Internet]. 2015 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics>
9. Cancer.Net. Cáncer [Internet]. [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
10. cancer.gov. Estadísticas del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2015 [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
11. Cancer.Net. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>

12. Institute for Health Metrics and Evaluation. Costa Rica [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2015 [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/costa-rica>
13. Varela-Briceño C, Rodríguez - Pineda M, Jiménez-Morales F, Richmond-Navarro J, Granado-Barrero A, Morera-Araya E, et al. Situación actual de la leucemia mieloide crónica en Costa Rica. *Acta Médica Costarric.* marzo de 2018;60(1):21-6.
14. Gasto en fármacos para tratamientos especiales se incrementó un 244% en diez años [Internet]. Universidad de Costa Rica. [citado 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2018/02/15/gasto-en-farmacos-para-tratamientos-especiales-se-incremento-un-244-en-diez-anos.html>
15. Datosmacro.com. Costa Rica - Piramide de población [Internet]. datosmacro.com. [citado 21 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion/costa-rica>
16. Alvis N, Valenzuela MT. Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Médica Chile.* septiembre de 2010;138:83-7.
17. ASALE R-, RAE. mortalidad | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/mortalidad>
18. Hurtado Monroy R, Solano Estrada B, Vargas Viveros P. Leucemia para el médico general. *Rev Fac Med México.* abril de 2012;55(2):11-25.
19. ASALE R-, RAE. leucemia | Diccionario de la lengua española. En: «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario [Internet]. 23ª ed. [citado 16 de febrero de 2021]. (versión 23.4 en línea). Disponible en: <https://dle.rae.es/leucemia>
20. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patol Rev Latinoam.* 2013;51(1):58-69.
21. Jiménez Bonilla R. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-77442004000300018&lng=en&nrm=iso&tlng=en. *Rev Biol Trop.* Setiembre de 2004;52(3):559-69.
22. Izaguirre-Ávila R, de Micheli A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento: Parte II. El saber sobre su composición. *Iatroquímica de la sangre.* *Rev Investig Clínica.* febrero de 2005;57(1):85-97.
23. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. CAPÍTULO 17: Breve historia de la hematología II: las leucemias. En: *Hematología La sangre y sus enfermedades*

- [Internet]. 4e ed. McGraw-Hill Medical; 2016 [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/uh/remotexs.xyz/book.aspx?bookid=1732>
24. Morales C, Cárdenas VT, Valencia JE, Ribón G, Manrique R. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med.* 2010;24(1):97-108.
 25. Mayo clinic. Leucemia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/leukemia/symptoms-causes/syc-20374373>
 26. Cancer.Net. Clasificación y Tipos de Leucemias [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://rochepacientes.es/cancer/leucemia-linfatica-cronica/tipos.html>
 27. MK Strecker-McGraw, MD; Mark Andrew Wilson, MD. Urgencias hematológicas Diagnóstico y tratamiento en medicina de urgencias, 7e [Internet]. 7e ed. McGraw-Hill Medical; [citado 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/uh/remotexs.xyz/content.aspx?bookid=1504§ionid=95165938#95166237>
 28. Richard A Van Etten. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia - UpToDate. UpToDate [Internet]. [citado 12 de mayo de 2021]; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=chronic%20myeloid%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H8
 29. Ashkan Emadi. Leucemia mieloide crónica (LMC) - Hematología y oncología [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-mieloide-cr%C3%B3nica-lmc>
 30. Navarro OGL, Ceballos EEC, Canto NZ. Leucemia mieloide crónica. En: Herrera-Gómez Á, Namendys-Silva SA, Meneses-García A, editores. Manual de Oncología, 6e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 14 de mayo de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1150228670
 31. Avila Cabrera OM, Expósito Delgado YC, González Pinedo L, Espinosa Estrada E, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG, et al. Aspectos diagnósticos, evolutivos y terapéuticos de la leucemia mieloide crónica. *Diagn Evol Ther Asp Chronic Myeloid Leuk.* enero de 2014;30(1):47-58.

32. Ángel Herrera-Gómez, Silvio A. Namendys-Silva, Abelardo Meneses-García. Manual de Oncología, 6e > Leucemia mieloide crónica [Internet]. 6ta ed. McGraw-Hill; 2017 [citado 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/uh/remotexs.xyz/ViewLarge.aspx?figid=180366396&gbosContainerID=0&gbosid=0&groupID=0§ionId=180366388>
33. Cancer.Net. Leukemia - Chronic Myeloid - CML - Types of Treatment [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/types-treatment>
34. Cancer.gov. Tratamiento de la leucemia mielógena crónica (PDQ®)–Versión para pacientes - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2021 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq>
35. MedlinePlus enciclopedia médica. Leucemia mielógena crónica (LMC): MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000570.htm>
36. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación [Internet]. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2018. Disponible en: <http://ebooks7-24.com/?il=6443>
37. Fundación Femeba. Estudio Global Burden of Disease [Internet]. 2016 [citado 17 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/estudio-global-burden-of-disease-43807>
38. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool | GHDx [Internet]. 2021 [citado 30 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
39. Expansión/Datosmacro.com. Costa Rica - Gasto público Salud 2019 [Internet]. datosmacro.com. 2019 [citado 2 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/estado/gasto/salud/costa-rica>
40. Expansión/Datosmacro.com. Estados Unidos - Gasto público Salud 2019 | datosmacro.com [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/estado/gasto/salud/usa>
41. Banco mundial. Costa Rica: panorama general [Internet]. Expansión/Datosmacro.com. [citado 10 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/country/costarica/overview>
42. Martínez-Sánchez L, Jaramillo-Jaramillo L, Álvarez Hernández L, Hernández Restrepo F, Ruiz C, Villegas-Alzate J. Residual minimal disease: Breaking the

paradigm of complete remission. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter. 1 de marzo de 2018;34:21-32.

43. CML-LATAM PROJECT-2020. Entrevista con Silvia Díaz Ruíz, representante de la Asociación de Pacientes y familiares con diagnóstico de Leucemia o Mieloma AGALEMO en Costa Rica [Internet]. PROYECTO LMC LATAM. 2020 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://cml-latam-project.com/entrevista-con-silvia-diaz-ruiz-representante-de-la-asociacion-de-pacientes-y-familiares-con-diagnostico-de-leucemia-o-mieloma-agalemo-en-costa-rica/>
44. Ovares JP. NECESIDADES DE CUIDADO PALIATIVO EN COSTA RICA [Internet]. Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (; 2021. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/paliativos.pdf>

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **AVAD:** Años de vida ajustados por discapacidad
- **AVD:** Años de vida vividos con discapacidad
- **AVP:** Años de vida potencialmente perdidos
- **CCSS:** Caja costarricense del seguro social
- **FDA:** *Food and drug administration*
- **FISH:** Hibridación in situ de inmunofluorescencia
- **GBD:** *Global Burden of disease*
- **IHME:** *Institute for health metrics and evaluation*
- **ITK:** Inhibidor de tirosin quinasa
- **LMC:** Leucemia mieloide crónica
- **LOM:** Lista oficial de medicamentos
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **RT-PCR:** Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa

ANEXOS

Tabla 2. ANEXO 1. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD, en menores de 15 años por leucemia mieloide crónica en ambos sexos en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.

Tasas por 100 000 habitantes				
Año	Tasa de prevalencia	Tasa de incidencia	Mortalidad	AVADS
1990	0.15	0.07	0.05	3.89
1991	0.14	0.06	0.04	3.49
1992	0.14	0.06	0.04	3.62
1993	0.13	0.06	0.04	3.24
1994	0.12	0.05	0.04	3.11
1995	0.12	0.05	0.04	3.13
1996	0.12	0.05	0.04	2.89
1997	0.12	0.05	0.04	2.92
1998	0.11	0.05	0.03	2.65
1999	0.11	0.04	0.03	2.51
2000	0.11	0.04	0.03	2.40
2001	0.12	0.05	0.03	2.63
2002	0.13	0.05	0.03	2.84
2003	0.12	0.05	0.03	2.45
2004	0.12	0.05	0.03	2.46
2005	0.12	0.05	0.03	2.44
2006	0.12	0.04	0.03	2.25
2007	0.10	0.04	0.02	1.90
2008	0.10	0.04	0.02	1.83
2009	0.10	0.03	0.02	1.72
2010	0.11	0.04	0.02	1.87
2011	0.10	0.04	0.02	1.76
2012	0.10	0.04	0.02	1.69
2013	0.10	0.03	0.02	1.59
2014	0.10	0.03	0.02	1.52
2015	0.09	0.03	0.02	1.47
2016	0.11	0.03	0.02	1.58
2017	0.11	0.03	0.02	1.54
2018	0.10	0.03	0.02	1.43
2019	0.10	0.03	0.02	1.38

Fuente: Elaboración propia con datos del GBD

Tabla 3. ANEXO 2. Tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad, AVAD,AVD y AVP; por LMC, estandarizados por edad para CR en el período de 1990-2019.

Tasas por 100 000 habitantes						
Año	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	AVAD	AVD	AVP
1990	1.36	1.03	1.06	27.67	0.28	27.39
1991	1.34	1.02	1.05	27.06	0.27	26.79
1992	1.32	1.00	1.03	26.44	0.27	26.17
1993	1.28	0.97	1.00	25.57	0.26	25.31
1994	1.32	1.00	1.03	26.48	0.27	26.21
1995	1.35	1.02	1.06	27.08	0.28	26.81
1996	1.24	0.94	0.96	24.59	0.25	24.34
1997	1.20	0.90	0.92	23.52	0.24	23.28
1998	1.16	0.86	0.88	22.39	0.23	22.15
1999	1.22	0.89	0.90	22.71	0.24	22.47
2000	1.24	0.89	0.90	22.53	0.24	22.29
2001	1.35	0.96	0.96	24.04	0.26	23.78
2002	1.39	0.95	0.93	24.03	0.26	23.77
2003	1.37	0.92	0.90	23.03	0.25	22.78
2004	1.39	0.92	0.89	22.84	0.26	22.59
2005	1.32	0.86	0.82	20.95	0.24	20.71
2006	1.41	0.90	0.86	21.99	0.25	21.74
2007	1.13	0.73	0.70	17.61	0.20	17.41
2008	1.16	0.74	0.70	17.74	0.21	17.53
2009	1.13	0.69	0.64	16.50	0.20	16.30
2010	1.27	0.76	0.70	17.92	0.22	17.71
2011	1.14	0.68	0.61	15.68	0.19	15.48
2012	1.13	0.66	0.59	14.97	0.19	14.78
2013	1.10	0.63	0.56	14.28	0.18	14.10
2014	1.02	0.58	0.52	13.17	0.17	13.00
2015	1.03	0.58	0.51	13.05	0.17	12.89
2016	1.13	0.62	0.53	13.85	0.18	13.67
2017	1.19	0.64	0.54	14.14	0.19	13.95
2018	1.24	0.65	0.55	14.03	0.19	13.84
2019	1.28	0.65	0.54	13.92	0.20	13.72

Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

Tabla 4. ANEXO 3. Tasas de incidencia de LMC por grupos etarios en ambos sexos; para CR en el periodo de 1990-2019.

Tasas por 100 000 habitantes					
Grupos etarios					
Años	15-49	50-69	70-74	75-79	80 o +
1990	0.35	2.34	5.83	8.20	8.10
1991	0.35	2.28	5.85	7.97	8.28
1992	0.34	2.20	5.96	7.85	8.30
1993	0.34	2.15	5.77	7.39	8.25
1994	0.35	2.23	5.98	7.54	8.50
1995	0.36	2.26	6.49	7.67	8.53
1996	0.34	1.99	5.89	7.32	7.98
1997	0.33	1.90	5.39	7.16	7.64
1998	0.32	1.79	5.42	7.00	7.40
1999	0.33	1.79	5.62	7.45	7.68
2000	0.34	1.78	5.56	7.55	7.72
2001	0.36	1.90	5.99	8.29	8.23
2002	0.39	1.92	5.73	8.06	7.67
2003	0.38	1.88	5.60	7.56	7.55
2004	0.38	1.88	5.67	7.54	7.55
2005	0.35	1.78	5.19	6.70	7.02
2006	0.38	1.90	5.24	7.01	7.38
2007	0.30	1.48	4.24	5.75	6.41
2008	0.31	1.50	4.27	5.67	6.47
2009	0.31	1.39	4.03	5.14	5.94
2010	0.33	1.54	4.47	5.78	6.50
2011	0.29	1.35	3.93	5.23	5.94
2012	0.29	1.29	3.76	5.09	5.84
2013	0.28	1.22	3.63	4.89	5.72
2014	0.26	1.12	3.34	4.54	5.35
2015	0.27	1.12	3.22	4.47	5.28
2016	0.30	1.22	3.24	4.64	5.53
2017	0.32	1.25	3.26	4.80	5.68
2018	0.31	1.29	3.41	4.88	5.75
2019	0.32	1.32	3.45	4.93	5.80

Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

Tabla 5.ANEXO 4. Tasas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por LMC en ambos sexos en edades de 15 a más de 80 años en Costa Rica en el periodo de 1990-2019.

Tasas por 100 000 habitantes					
Grupos etarios					
Años	15-49	50-69	70-74	75-79	80 o +
1990	15.48	66.13	120.76	146.31	106.04
1991	15.37	63.97	120.90	141.77	108.17
1992	15.09	61.63	123.01	139.49	108.21
1993	14.73	59.97	119.06	131.22	107.58
1994	15.45	62.23	123.60	134.15	110.69
1995	15.89	63.23	134.14	136.57	110.58
1996	14.71	55.50	121.26	130.02	102.79
1997	14.34	52.74	110.62	126.80	97.89
1998	13.68	49.36	110.71	123.49	94.47
1999	14.09	48.89	113.84	130.50	97.33
2000	14.07	48.18	111.67	131.50	97.12
2001	14.95	51.30	119.68	143.68	103.29
2002	15.66	51.37	113.45	138.54	95.89
2003	15.01	49.67	109.93	128.87	94.20
2004	14.90	49.10	110.18	127.35	93.60
2005	13.50	45.99	99.79	112.10	86.16
2006	14.42	48.94	100.65	117.10	90.60
2007	11.53	37.96	81.18	95.84	78.77
2008	11.82	38.14	81.07	93.92	79.72
2009	11.42	34.74	75.58	84.22	72.47
2010	12.19	38.05	82.85	94.00	78.75
2011	10.60	32.85	72.24	84.43	71.44
2012	10.25	30.93	68.34	81.30	69.23
2013	9.84	29.13	65.59	77.84	67.19
2014	9.20	26.41	60.34	72.10	62.28
2015	9.33	26.26	57.89	70.45	60.71
2016	10.20	28.02	57.41	72.38	62.86
2017	10.71	28.24	57.08	74.24	63.97
2018	10.35	28.82	59.05	74.62	64.16
2019	10.27	28.83	58.87	74.45	64.04

Fuente: Elaboración propia con datos del GBD³⁸.

DECLARACIÓN JURADA

Yo Edith Stefanny Montero López , cédula de identidad número 1-1649-0097, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de licenciatura titulado "Carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019" es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: "Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original". Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José , el día treinta de agosto de dos mil veintiuno.



Edith Stefanny Montero López

Cédula 1-1649-0097,

CARTA DEL TUTOR

CARTA DEL TUTOR

San José, 01 de setiembre, 2021

*Srs. Departamento de Registro
Carrera Medicina y Cirugía
Universidad Hispanoamericana*

Estimados señores:

La estudiante Edith Montero López, cédula de identidad número 116490997, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado “Carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019”, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

En mi calidad de tutor, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por el postulante, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	17%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	19%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		95

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,


Dr. Jorge Fallas Rojas
Médico Cirujano
Cod. 12782

CARTA DEL LECTOR

San José, 16 de noviembre del 2021

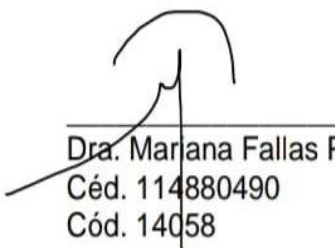
Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores: La estudiante Edith Stefanny Montero López; cédula de identidad número:116490997, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN COSTA RICA EN EL PERIODO DE 1990- 2019 ”**. El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dra. Marjana Fallas Picado
Céd. 114880490
Cód. 14058

CARTA DE AUTORIZACIÓN CENIT

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN

San José, 21 de Diciembre del 2021

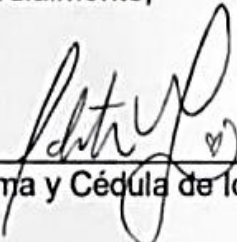
Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito(a) **Edith Stefanny Montero López** con número de identificación **116490097** autor (a) del trabajo de graduación titulado **Carga de la enfermedad y mortalidad por Leucemia mieloide crónica en Costa Rica en el periodo de 1990-2019**, como requisito para optar por el grado de **Licenciatura en Medicina y Cirugía; SI** autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,


116490097.
Firma y Cédula de Identidad