



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MAESTRIA EN BIOMEDICINA

Trabajo de Fin de Master Titulado:

“Revisión sistemática en la detección del gen *BCR/ABL1 t(9;22)* transcritos (b2a2 y b3a2) en individuos con Leucemia Mieloide Crónica de Ecuador y América Latina”

Realizado por:

JUAN SEBASTIÁN PIEDRA SANTANA

Directora del proyecto:

Dra. Marbel Torres Arias, Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

Quito, 13 de MARZO de 2023

DECLARACION JURAMENTADA

Yo, JUAN SEBASTIÁN PIEDRA SANTANA, con cédula de identidad Nro. 172176821-4, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado a calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual que correspondan relacionados a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

Juan Sebastián Piedra Santana

CC: 172176821-4

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

“Revisión sistemática en la detección del gen *BCR/ABL1 t(9;22)* transcritos (b2a2 y b3a2) en individuos con Leucemia Mieloide Crónica de Ecuador y América Latina”

Realizado por:

JUAN SEBASTIÁN PIEDRA SANTANA

como Requisito para la Obtención del Título
de: **MAGISTER EN BIOMEDICINA**

ha sido dirigido por

Dra. Marbel Torres Arias, Ph.D.

quienes consideran que constituye un trabajo original de su autor

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

DAMARIS INTRIAGO

GIANINA SUÁREZ

Después de revisar el trabajo presentado,
lo han calificado como apto para su defensa oral ante
el tribunal examinador

Damaris Intriago

Gianina Suárez

Quito, 13 de MARZO de 2023

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi amada esposa Eva, quien me ha enseñado que *“¡No hay olvido que valga! Tú guarda los sentimientos que yo guardo los recuerdos.”* (Anónimo).

A mis padres Santiago y Zoila quienes son mi apoyo permanente y la razón por la cual cosecho cada logro de mi vida.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Paola Leone, PhD. por compartir sus ideas, conocimientos y contagiarme de motivación por investigar este apasionante tema.

A la Dra. Marbel Torres, PhD. por su compromiso, apoyo y guía para el desarrollo de esta investigación.

A la Universidad Internacional SEK y profesores por formar profesionales capaces.

Artículo de tesis

Revisión sistemática en la detección del gen *BCR/ABL1* t(9;22) transcritos (b2a2 y b3a2) en individuos con Leucemia Mieloide Crónica de Ecuador y América Latina.

Juan Piedra (Estudiante) ^{1*} and Marbel Torres Arias (Tutor),^{1,2}

¹ Universidad Internacional SEK, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Biomedicina; juan.piedra@uisek.edu.ec; marbel.torres@uisek.edu.ec

² Universidad de las Fuerzas Armadas "ESPE", Departamento de Ciencias de la Vida y Agricultura, Laboratorio de Inmunología y Virología; Centro de Nanociencias y Nanotecnología; mmtorres@espe.edu.ec

* Autor de Correspondencia: Juan Piedra

Resumen: La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la translocación de material genético del cromosoma 9 al cromosoma 22 para formar un gen de fusión *BCR/ABL1* t(9;22)(q34;q11), que es responsable de la actividad anormal de la tirosina quinasa y la alteración de varias vías de señalización posteriores que promueven la producción de la oncoproteína p210BCR/ABL, en la que la mayoría de los pacientes con LMC tienen transcritos como b2a2 y b3a2 con tendencias diferentes al predominio de uno u otro. El objetivo del estudio es analizar las bases de datos que determinen los transcritos de fusión *BCR/ABL1*. La metodología revisa los resultados de 50 estudios individuales: 4 de Ecuador, 19 de América Latina y 27 de otras regiones en torno a la distribución de los transcritos b2a2 y b3a2 antes de julio de 2022 en pacientes con LMC. El objetivo es conocer a mayor profundidad el comportamiento de esta alteración oncológica y si responde a factores físicos o genéticos. El resultado, en una muestra de 6.653 pacientes con LMC notificados en 30 países se encontró que las proporciones de b2a2, b3a2 y b2a2/b3a2 son de 40,09%, 52,98% y 6,93%, respectivamente. En poblaciones de altura, sobre los 2.000 m.s.n.m., en América Latina se obtuvo un promedio de 42,51%, 50,76% y 6,73%. En estos reportes, la proporción de un transcrito y otro no fue constante. Se encontró el predominio de los transcritos no responde al factor altitudinal, pero si pudiera responder a la composición genética de las poblaciones.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica; revisión sistemática, *BCR/ABL1* t(9;22)(q34;q11) y transcritos b2a2 y b3a2.

Abstract: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the translocation of genetic material from chromosome 9 to chromosome 22 to form a *BCR/ABL1* fusion gene t(9;22)(q34;q11), which is responsible for the abnormal tyrosine kinase activity and difference in several downstream signaling pathways that promote production of the p210BCR/ABL oncoprotein, in which most CML patients have transcripts such as b2a2 and b3a2 with trends other than a predominance of one or other. The objective of the study is to analyze the databases that determine the *BCR/ABL1* fusion transcripts. The methodology reviews the results of 50 individual studies: 4 from Ecuador, 19 from Latin America and 27 from other regions around the distribution of b2a2 and b3a2 transcripts before July 2022 in patients with CML. The objective is to know in greater depth the behavior of this oncological alteration and if it responds to physical or genetic factors. The result, in a sample of 6,653 patients with CML reported in 30 countries, it was found that the proportions of b2a2, b3a2 and b2a2/b3a2 are 40.09%, 52.98% and 6.93%, respectively. In high-altitude populations, above 2,000 meters above sea level, in Latin America an average of 42.51%, 50.76% and 6.73% was obtained. In these reports, the ratio of one transcript to another was not constant. It was found that the predominance of the transcripts does not respond to the altitudinal factor, but it could respond to the genetic composition of the populations.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; systematic review, *BCR/ABL1* t(9;22)(q34;q11) and b2a2 and b3a2 transcripts.

1. Introducción

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se caracteriza por una translocación genética equilibrada, t(9;22)(q34;q11), que implica una fusión del gen Abelson *ABL1* del cromosoma 9q34 con el gen de la región de punto de rotura *BCR* en el cromosoma 22q11 (Jabbour y Kantarjian, 2020). En 1960, en la ciudad norteamericana de Filadelfia, Peter Nowell y David Hungerford detectaron una anomalía cromosómica, a la que denominaron cromosoma de Philadelphia (Ph), en dos pacientes que habían perdido el brazo largo del cromosoma 22. A medida que la tinción de Giemsa mejoró durante la misma década, en 1973 Janet Rowley mostró que este cromosoma truncado se generó como resultado de la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 (Haider y Anwer, 2021). Esta fusión da como resultado una quinasa *BCR/ABL1* constitutivamente activa que inicia la sobreproducción y expansión de los glóbulos blancos en la médula ósea y, en última instancia, desplaza a las células normales presentes en el nicho de la médula ósea, suprimiendo la apoptosis celular (Burslem et al., 2019).

La patogénesis en los pacientes diagnosticados con LMC está dada por los puntos de rotura cromosómica del gen *BCR/ABL1* en tres regiones de puntos de ruptura en *BCR*: menor (m-*BCR*), mayor (M-*BCR*) y micro (μ -*BCR*). Estos codifican correspondientemente la proteína *BCR/ABL1*, variando en tamaño y dando origen a las correspondientes proteínas P190, P210 y P230. Por lo general, la mayoría de los pacientes (95 %) presenta la oncoproteína P210 (Bennour et al., 2013). El punto de ruptura M-*BCR* se encuentra en el intrón 13 o 14 del gen *BCR* en el cromosoma 22 y se ubican en el gen *ABL1* entre los 2 exones (Cazzaniga et al., 2018). El empalme casi invariable fusiona el exón 2 de *ABL1* con los exones 13 o 14 de *BCR*, lo que da como resultado transcripciones e13a2 (b2a2) y e14a2 (b3a2). Estos codifican la oncoproteína p210*BCR/ABL*, que se diferencia según el tipo de transcrito b2a2 y b3a2 en la ausencia de 25 aminoácidos entre sí, los mismos que favorecen la proliferación, la resistencia a la apoptosis y altera la adhesión de las células, lo que causa LMC (Jain et al., 2016; Perego et al., 2000), obsérvese la Figura 1A.

El evento de fusión entre *BCR* y la quinasa *ABL1* conduce a múltiples consecuencias oncogénicas. El dominio en espiral del terminal *BCR* facilita la dimerización y la autofosforilación constitutiva del dominio tirosina quinasa *ABL1*, lo que da como resultado la fosforilación posterior de numerosos sustratos, incluidos *GRB2/GAB2*, *CRKL*, miembros de la familia *JAK/STAT*, *MAPK* y *PI3K/AKT* (Braun et al., 2020). Las vías de señalización aguas abajo de *BCR-ABL1* se resumen en la Figura 1B. A pesar de esta complejidad, todas las vías aguas abajo parecen depender de la actividad de tirosina quinasa de *BCR/ABL1*.

El sistema inmunitario innato, en particular las células NK (del inglés Natural Killer) y las células dendríticas (cD) han estado implicado durante mucho tiempo en el control de LMC (Hsieh et al., 2021). Sin embargo, ante la presencia de la oncoproteína p210*BCR/ABL* la patogénesis tumoral de la enfermedad perturba la diferenciación de células dendríticas convencionales (cDC) desde una etapa progenitora temprana de la mielopoiesis debido al factor regulador del interferón-8 (IRF8) regulado a la baja, un factor de transcripción esencial para el desarrollo de cDC. Además, los monocitos y los basófilos aumentan significativamente en los pacientes con LMC expresando altos niveles de PD-L1, una molécula de punto de control inmunitario que inhibe las respuestas de las células T suprimiendo la inmunidad antitumoral contra las células de LMC (Harada et al., 2021).

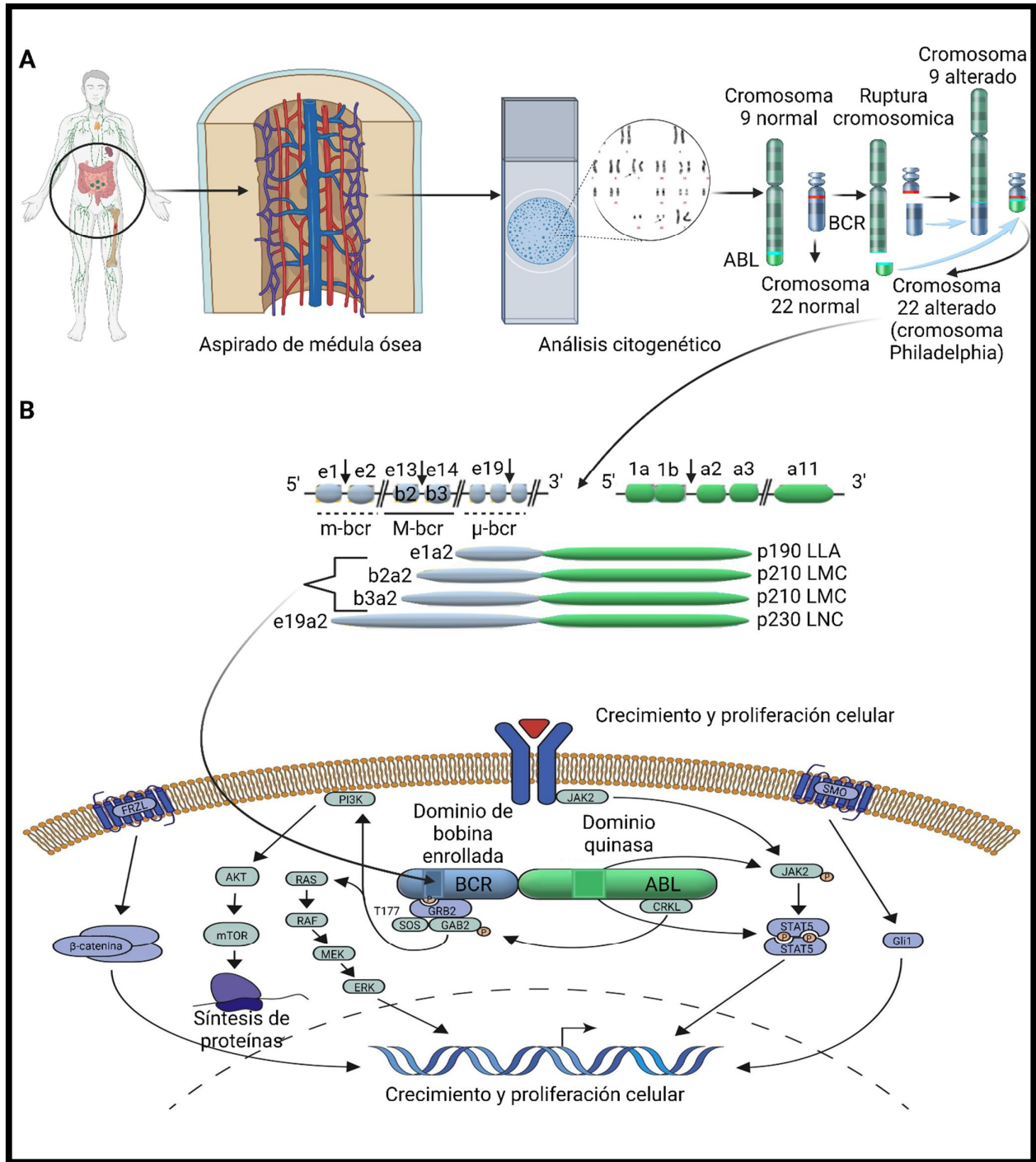


Figura 1. Cromosoma Philadelphia, oncoproteínas y vías de señalización en la LMC. (A) Diagnóstico inicial de la LMC mediante aspirado de médula ósea, se realiza tinción de Giemsa para la evaluación citogenética, se observa una anomalía del cromosoma 22 en la que parte del cromosoma 9 se transfiere a él, (B) Estructura de los genes *BCR/ABL1* que indican los tres sitios de ruptura del gen *BCR*. En la parte inferior se indican las proteínas producto de cada translocación. Esto activa la ruta molecular corriente abajo, *BCR/ABL1* se dimeriza y conduce a la autofosforilación en la tirosina 177 de *BCR*, Este se acopla al complejo *GRB2/GAB2/SOS* que activa las vías *PI3/AKT*, *MAPK*, *JAK/STAT*. **Imagen creada en:** Biorender.

La LMC se puede clasificar en tres fases: fase crónica (FC) inicial seguida de uno o dos estadios transformados agresivos, fase acelerada (FA) y fase o crisis blásticas (CB). La mayoría de los pacientes, de 90% a 95%, presenta sintomatología en la fase acelerada (Jabbour y Kantarjian, 2020). Las tres fases de LMC progresan en un promedio de 3 a 5 años (Alizadeh et al., 2015). La transición de fase acelerada y fase blástica presenta las características clínicas de fiebre, dolor óseo y crecimiento del tamaño del bazo, además de cambios citogenéticos y recuento de blastos. El perfil de expresión génica ha mostrado una estrecha correlación entre las fases acelerada y blástica, lo que indica que la mayor parte de los cambios genéticos en progresión ocurren en la transición de fase acelerada a blástica (Deininger, 2015), se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Fases de la LMC (Josefina et al., 2018).

Muestra	Fase crónica (FC)	Fase acelerada (FA)	Crisis blástica (CB)
Sangre periférica	Leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides: basofilia <20%, blastos <10% con plaquetas normales o aumentadas.	Blastos 10-19%, basófilos >20%, plaquetopenia o plaquetosis sin respuesta tratamiento, esplenomegalia progresiva.	Blastos >20%, proliferación blástica extramedular
Médula ósea	Hiper celular, hiperplasia mieloide, blastos <10%, leve aumento de fibras de reticulina.	Blastos 10-19%	Blastos >20%

El diagnóstico inicial de LMC consiste en una historia clínica y un examen físico que incluya palpación del bazo, hemograma completo con diferencial, perfil químico y panel de hepatitis B. Se recomienda aspirado de médula ósea y biopsia para la evaluación morfológica, citogenética, corroborar con la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) para establecer la presencia del cromosoma y de transcripciones cuantificables de ARNm *BCR/ABL1* al inicio del estudio para confirmar el diagnóstico de LMC (Deininger, 2015). La translocación t(9;22)(q34;q11) existe como única anormalidad cromosómica a través de la fase crónica de la enfermedad y se mantiene también durante las fases avanzadas, pero entre 50% y 80% de los pacientes adquiere anormalidades cromosómicas adicionales con el avance de la enfermedad (Bosch y Dalla-Favera, 2019).

Tabla 2. Diagnóstico y monitoreo de LMC (Morrison et al., 2019; Tang et al., 2019; Tong et al., 2018).

Metodología	Características	Muestra	Sensibilidad Especificidad
Análisis citogenético Seguimiento de la enfermedad y monitoreo.	Cultivo de médula ósea Bandeo G. Aneuploidías. En 95% de los casos se detecta t(9,22)(q34;q11). Es necesario evaluar 20 metafases.	Médula ósea.	82,2%
			95,0%
Estudio complementario FISH Complementa a la citogenética convencional cuando no es posible realizar un cariotipo al disponer de metafases de poca calidad o no haber.	Emplea sondas. Locus específicos. Permite detectar 100% de las fusiones <i>BCR/ABL</i> . No se puede definir el tipo de transcritos.	Sangre periférica o médula ósea.	85,6%
			96,2%

	Útil en citogenética.	No concluyente		
Estudio molecular RT-qPCR	Amplifica la expresión del <i>BCR/ABL1</i> .			
Es el método más sensible para la detección y determinación de bajos números de transcritos del <i>BCR/ABL1</i> .	Identifica la transcripción del gen <i>BCR/ABL1</i> en todas sus isoformas. Útil para determinar enfermedad mínima residual.		Sangre periférica o médula ósea.	91,1% 98,9%

La técnica de RT-qPCR es la que determina los tipos de transcritos en LMC, siendo b2a2 y b3a2 los que dan lugar a fragmentos de ADN amplificado de 323 pb y 398 pb, respectivamente, que son identificados mediante la electroforesis de amplicones del RT-qPCR o primers diseñados específicos para los transcritos previos en el master mix "Multiplex" RT-qPCR (Perego et al., 2000).

El tratamiento convencional de LMC previo a la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) tenía como fin la prolongación de la sobrevida y sólo era posible la curación en aquellos pacientes elegibles para trasplante. Los tratamientos iniciales empezaron en la década de los 80 y las opciones iniciales incluían radioterapia al bazo y fármacos quimioterapéuticos convencionales como busulfán o hidroxiurea. El mayor adelanto en términos de tratamiento de LMC fue el alotrasplante (aloSCT) de células madre, ya que un 50% de los pacientes que era elegible para el aloSCT se curó y demostró ser negativo para el gen *BCR/ABL1* después del trasplante. En el caso del trasplante, hay buenos resultados en pacientes menores de 40 años, mientras que LMC es una enfermedad cuya media de edad es de unos 67 años (Kaleem et al., 2015).

El segundo gran éxito en el tratamiento de LMC llegó en forma de interferón alpha ($IFN\alpha$) y fue la primera droga que demostró una remisión citogenética completa en 15% a 30% de pacientes, y también proporcionó un beneficio de supervivencia superior a la quimioterapia convencional (Bhamidipati et al., 2013). Pero el tratamiento de LMC cambió radicalmente por la introducción del imatinib, un fármaco con alta selectividad contra un objetivo molecular específico la proteína *BCR/ABL1*. Por este motivo es denominado inhibidor de la tirosina quinasa (ITK), recibió aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en mayo de 2001 y fue la terapia estándar de primera línea para LMC por casi 10 años (Wei et al., 2010).

A pesar de las respuestas observadas con imatinib, una proporción de pacientes 20-30% desarrolló resistencia o no pudo tolerar sus efectos secundarios. Esto condujo al desarrollo de nuevos ITKs de segunda generación que incluyen dasatinib, nilotinib y bosutinib, los que se probaron inicialmente en estudios clínicos de pacientes con tratamiento previo con imatinib (Waller, 2018). Los ITKs de tercera generación son ponatinib, aprobado a finales de 2012 para el tratamiento de adultos con LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes o intolerantes a los anteriores ITKs y que muestren la mutación T315I. El ponatinib constituye el medicamento de principal elección en el tratamiento de segunda línea (Zeng y Schmaier, 2020). El asciminib es el último fármaco desarrollado que inhibe específica y potentemente la actividad de la tirosina quinasa de *ABL1* nativo a diferencia de los ITKs de anterior generación, que se dirigen a múltiples quinasas. Tiene el potencial de proporcionar un beneficio terapéutico en todas las líneas de LMC sin provocar muchos de los efectos secundarios asociados a los tratamientos actuales (Manley et al., 2020), según señala Tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento de elección en primera y segunda línea en población adulta con diagnóstico confirmado de LMC en fase crónica (Josefina et al., 2018).

Intervención	Mecanismo de acción	Generación	Desenlaces
Tratamiento de elección en primera línea			
Interferón alpha (IFN α) + citarabina	Estimular la generación de células dendríticas convencionales (cDC).	Tratamiento convencional	Tasas de respuesta citogenética completa.
Hidroxiurea	Suprime también la producción de granulocitos en la médula ósea.		
Imatinib	Alta selectividad contra objetivo molecular específico a la proteína BCR/ABL1.	ITKs de primera	Tasa de respuesta molecular mayor.
Dasatinib	325 veces más potencia que imatinib contra la quinasa BCR/ABL1.	ITKs de segunda	Supervivencia global.
Nilotinib	20 veces más potencia que imatinib contra la quinasa BCR/ABL1.		Supervivencia libre de evento.
Asciminib	Se une al bolsillo de unión de miristato en los dominios de quinasa de ABL1 y BCR/ABL1.	ITKs de tercera	Toxicidad.
Tratamiento de elección en segunda línea			
Bosutinib	30 veces más potencia que imatinib contra la quinasa BCR/ABL1.	ITKs de segunda	Tasas de Respuesta citogenética completa.
Dasatinib			Supervivencia libre de evento.
Nilotinib			
Ponatinib	Inhibidor dual de SRC/ABL diseñado especialmente para superar la mutación T315I.	ITKs de tercera	Tasa de respuesta molecular mayor.
			Supervivencia global.

En la actualidad, el objetivo terapéutico se centra en el tratamiento para impedir la progresión a fase acelerada o crisis blástica y reducir el riesgo de muerte por LMC. Están en desarrollo protocolos de discontinuación de los tratamientos con ITKs y los resultados son promisorios ya que en algunos pacientes podrían curarse solo bajo tratamiento con ITKs debido a que estos restauran su hematopoyesis a niveles normales (Hochhaus et al., 2017).

La LMC representa un 15% de las leucemias en adultos. La media de edad de aparición de la enfermedad es de 67 años; sin embargo, ocurre en todos los grupos etarios y alrededor de 25% de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y 44 años (Alizadeh et al., 2015). En 2020, se estimó que 8.450 personas fueron diagnosticadas con LMC en EEUU, de los cuales 1.130 murieron (Deininger et al., 2020).

Estudios reportan un aumento de 31,8 millones de casos en 1990 a 34,2 millones en 2017 a nivel mundial. Empero, disminuyó la tasa de incidencia estandarizada por edad con respecto a LMC de 0,75/100.000 en 1990 a 0,43/100.000 en 2017. Un total de 141 países vieron una baja, a excepción de 34 naciones que experimentaron un alza en la tasa de incidencia de LMC, entre ellas Ecuador, con un incremento de 2,12% por año en hombres y 2,78% en mujeres (Dong et al., 2020).

Existe una necesidad urgente en investigar acerca de las neoplasias hematológicas en Ecuador ante la carencia de análisis y las diferencias estadísticas entre datos disponibles. La LMC afecta principalmente a personas en edades media y adulta, reduciendo el margen de vida, con la particularidad que esta enfermedad deriva en un sinnúmero de alteraciones moleculares en casi todos los pacientes (Breccia et al., 2021). De ahí surge la importancia de la detección temprana del gen de fusión *BCR/ABL1*. La LMC representa un problema de salud pública nacional que tiende a incrementarse a medida que la población envejece. Apenas 50% de casos de LMC son diagnosticados por exámenes de laboratorio de rutina con alto costo económico y emocional para el paciente (Guaman, 2016; Luján, 2012).

En 1963, Jean Bernard, un hematólogo francés, abrió un nuevo capítulo en la hematología denominado Hematología Geográfica (Hématologie Géographique). Se distingue de dos vías de investigación. El primero se ocupaba de las diferencias entre las diversas poblaciones (hematología étnica), el segundo de los diversos factores ambientales (hematología ambiental). En los últimos años, varios estudios han evidenciado diferencias en las tasas de hemopatías malignas y cáncer. La atención se ha centrado en analizar la susceptibilidad genética en el cáncer y las neoplasias malignas hematológicas (de Braekeleer et al., 2015). Varios han sido los reportes de diferentes países y regiones del mundo acerca de la frecuencia de los transcritos del gen *BCR/ABL1*. Si bien siempre se reportan el b3a2 y el b2a2 como los de mayor prevalencia, existen tendencias diferentes al predominio de uno u otro (Amin y Ahmed, 2021).

Análisis estadísticos preliminares documentan a nivel mundial la siguiente distribución de isoformas: b2a2 (37,9%) y b3a2 (62,1%) (Baccarani et al., 2019). La distribución de isoformas reportada en Quito en estudios de 2002 y de 2013 de César Paz y Miño reflejaron un predominio del transcrito b2a2 (94,59%-95,38%) en ambos años (Paz y Miño et al., 2002, 2013). Este factor es de gran importancia, pues se sospecha que el tipo de transcrito influye en la respuesta de tratamiento (Paz y Miño et al., 2007). Por tanto, es importante investigar si los pacientes ecuatorianos presentan un componente genético diferente al resto (Meza et al., 2007) "hematología étnica".

En la actualidad, en nuestro medio existen escasos laboratorios que utilizan las metodologías de citogenética convencional, citogenética molecular (FISH) y biología molecular (RT-qPCR) para el diagnóstico de LMC (Molina, 2021). En Sudamérica todavía hay muchos desafíos para obtener mejores resultados en la detección, monitorización y tratamiento de los pacientes con LMC. Los esfuerzos continuos para diagnósticos adecuados, acceso a los inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) y monitoreo aún son insuficientes en la región (Pagnano et al., 2021).

Por lo tanto, es valioso establecer relaciones estadísticas que unifiquen los distintos estudios de expresión de los transcritos del gen de fusión *BCR/ABL1* t(9;22) y sus hallazgos en diversas regiones geográficas de Ecuador y América Latina. En este sentido, aportará información acerca de la influencia de la variabilidad genética interindividual en la susceptibilidad a expresar un transcrito u otro. Ahondar este conocimiento permitirá abordar de mejor forma los tratamientos de ITKs de primera o segunda línea (Singh et al., 2018) y contribuirá información del estado actual de esta patología en la región.

2. Metodología

Búsqueda sistemática de estudios.

Se implementó una búsqueda bibliográfica sistemática, utilizando los términos "chronic myeloid leukemia", "transcripts", "b2a2 b3a2" en artículos o resúmenes publicados a nivel nacional e internacional y aceptados en las bases de datos: Cochrane, Google Académico, PubMed, Scielo y Science Direct desde 1990 (inclusive) hasta antes de julio de 2022.

Revisión narrativa y sistemática.

Se realizaron revisiones narrativas que proporcionan la mejor información bibliográfica acerca de las líneas de tratamientos en la t(9;22)(q34;q11), fármacos quimioterapéuticos e inhibidores de tirosina quinasa (ITK) disponibles en listados de medicamentos esenciales en América Latina.

Se ejecutaron revisiones sistemáticas analizando artículos, cuyos objetivos son determinar los transcritos que resulten de la expresión del gen de fusión *BCR/ABL1* t(9;22)(q34;q11) en pacientes positivos para LMC. La búsqueda consideró los términos DeCS (Descriptor Ciencias de la Salud) *BCR/ABL* en combinación con el operador booleano AND y los términos chronic myeloid leukaemia, transcript en los idiomas inglés y español. La combinación de términos que arrojó mejores resultados fue la siguiente: (((*BCR/ABL*) AND (chronic myeloid leukemia)) AND (transcript)) AND (b2a2)) AND (b3a2).

Concretamente, se obtuvieron 8 resultados de Cochrane, 2.550 en Google Scholar, 270 en PubMed, 10 en Scielo y 403 Science Direct. Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión.

- Estudios transversales retrospectivos
- Los transcritos del gen de fusión *BCR/ABL1* t(9;22)(q34;q11) presentes en pacientes a nivel mundial diagnosticados con LMC por biología molecular.
- Artículos publicados entre 1990 y 2022.

Los criterios de exclusión.

- Se excluyen a todos los estudios que no determinen la distribución de los transcritos del gen de fusión.
- Los artículos realizados con muestras no humanas.

Selección de estudios.

Se presentará la selección de estudios mediante un flujograma que muestre: a) el número total de estudios obtenidos luego de la búsqueda sistemática, b) el número restante de estudios luego de eliminar los estudios duplicados, c) el número restante de estudios luego de evaluar su elegibilidad al revisar el título y resumen, y d) el número de estudios incluidos luego de evaluar su elegibilidad mediante la revisión a texto.

Extracción de los datos de interés.

Las variables para extraer serán: técnica de detección, tipo de transcritos, localidad, edad y sexo.

Síntesis cuantitativa de los resultados revisión sistemática.

Para las variables transcritos b2a2, b3a2 y b2a2/b3a2 asociados a la translocación y reordenamiento t(9;22) se reportarán la media ponderada de los estudios realizados en ciudades sobre los 2.000 m.s.n.m. Usaremos la prueba χ^2 para cuantificar la diferencia estadística entre poblaciones. Se calculará la media ponderada de los distintos estudios por país y región en cada uno de los transcritos para evidenciar su comportamiento.

La descripción estadística será detallada mediante los programas informáticos de Excel y GraphPad-Prism 8. El intervalo de confianza (CI) se fijó en 95% y los resultados serán considerados estadísticamente

significativos con un nivel de error alfa menor o igual a 5% ($p < 0,05$). La heterogeneidad estadística se trazará mediante la construcción de histogramas en GraphPad-Prism 8 en función del porcentaje de los transcritos para visualizar la similitud entre estudios.

3. Resultados

Se analizaron un total de 20 listados de medicamentos esenciales de los países de América Latina y se tomó de referencia un listado de la World Health Organization (WHO) Tabla 4, con respecto al acceso de salud pública de medicamentos e inhibidores de tirosina quinasa (ITKs). La WHO sugiere el empleo de hidroxiurea, interferón alpha ($IFN\alpha$) e ITKs como: imatinib, dasatinib y nilotinib en el sistema de salud público. Dichos medicamentos están incluidos en las listas de México, Panamá y Uruguay. Bolivia y Perú no incluyen el nilotinib y Ecuador excluye el uso de dasatinib. Países como Brasil, Honduras, Nicaragua y Venezuela no consideran ningún ITKs. El resto de naciones integran el empleo ya sea de hidroxiurea, $IFN\alpha$ o algún ITKs. Argentina es el único de la región que no incluye el uso de ningún medicamento para el tratamiento de LMC.

Tabla 4. Fármacos quimioterapéuticos e inhibidores de tirosina quinasa (ITK) disponibles en la Lista de Medicamentos Esenciales de países latinoamericanos.

Listado de Medicamentos Esenciales	Hidroxiurea	Interferón alpha	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
World Health Organization Model List of Essential Medicines (WHO, 2021)	Si	Si	Si	Si	Si
Guía de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud Argentina, 2019)	No	No	No	No	No
Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia, 2018)	Si	Si	Si	Si	No
Relação Nacional de Medicamentos Esenciais (Ministério da Saúde Brasil, 2002)	Si	Si	No	No	No
Manual de Selección de Medicamentos (Ministerio de Salud de Chile, 2010)	Si	Si	Si	No	No
Listado de Medicamentos del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2016)	Si	Si	Si	No	No
Listado Oficial de Medicamentos con Equivalencia Terapéutica (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2020)	No	No	Si	No	No
Formulario Nacional de Medicamentos (Ministerio de Salud Pública de Cuba, 2014)	Si	Si	Si	No	No
Cuadro Nacional Medicamentos Básico (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019)	Si	Si	Si	No	Si
Listado Institucional de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud El Salvador, 2016)	Si	Si	Si	No	No
Listado de Medicamentos Institucional (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, 2021)	No	Si	Si	Si	Si

Liste Nationale des Médicaments Essentiels (Ministère de la Santé Publique et de la Population d'Haiti, 2020)	Si	Si	Si	No	No
Listado Nacional de Medicamentos Esenciales (Secretaría de Salud de Honduras, 2020)	Si	Si	No	No	No
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (Secretaría de Salud de México, 2018)	Si	Si	Si	Si	Si
Lista Básica de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud de Nicaragua, 2014)	Si	Si	No	No	No
Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud de Panamá, 2017)	Si	Si	Si	Si	Si
Lista de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay, 2012)	Si	No	Si	No	No
Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud (Ministerio de Salud del Perú, 2018)	Si	Si	Si	Si	No
Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud de República Dominicana, 2018)	Si	No	Si	No	No
Formulario Terapéutico de Medicamentos (Ministerio de Salud Pública de Uruguay, 2020)	Si	Si	Si	Si	Si
Lista de Medicamentos Esenciales (Sistema Público Nacional de Salud de Venezuela, 2020)	Si	Si	No	No	No
Total	18	17	16	7	6

Mediante los criterios de la metodología PRISMA, aplicable a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, se encontraron 3.363 estudios vinculados con el tema central a investigar como lo es la frecuencia reportada de los tipos de transcritos *BCR/ABL1* en pacientes con LMC. Sin embargo, al considerarse los diferentes criterios de inclusión, se tomaron 75 estudios de texto completo. Seguido se procedió a revisar la literatura relacionada; en su gran mayoría se excluyeron todos aquellos que se encontraban repetidos y aquellos que no se encontraban dirigidos a la determinación de la frecuencia reportada de los tipos de transcritos *BCR/ABL1* en pacientes con LMC; excluyéndose 21 estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión; siendo revisados en su totalidad 50 estudios y considerados para efectos de la revisión sistemática que cumplen con los parámetros establecidos en el protocolo de investigación.

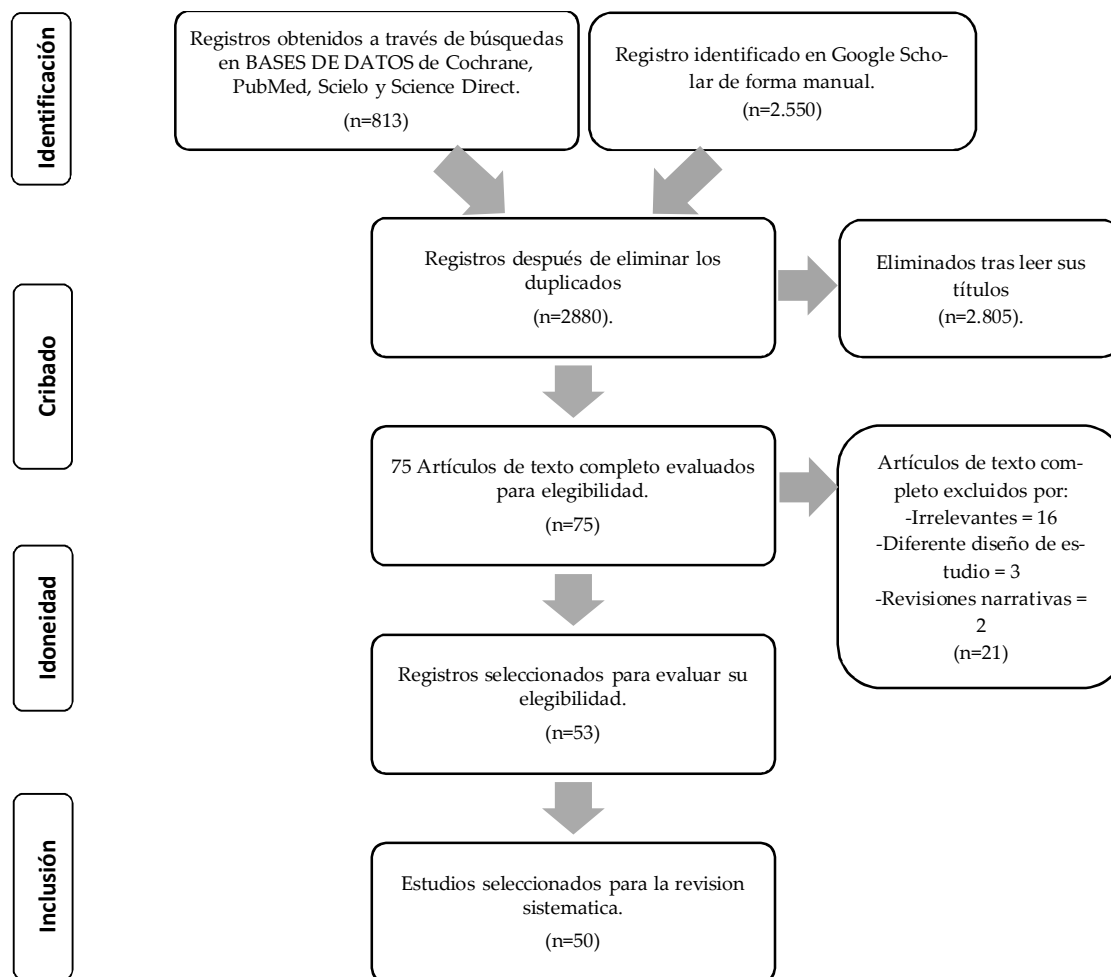


Figura 2. Flujograma de selección de estudios primarios. Estudios identificados bajo el protocolo The PRISMA Group (2009).

La Tabla 5 es una síntesis de los resultados de los estudios seleccionados ordenados según país de origen. La mayoría, 29 de 50 estudios, señala que la isoforma b3a2 está presente en mayor proporción dentro de su población analizada. El total de las poblaciones es 6.653 individuos y un promedio global del transcrito b2a2 de 40,39%, b3a2 de 52,72% y de ambos transcritos 6,89%. De los 50 estudios seleccionados, 16 fueron publicados en revistas científicas de alto impacto que corresponde a los cuartiles Q1 (n = 13) y Q2 (n = 3); 17 en revistas científicas que corresponde a los cuartiles Q3 (n = 8) y Q4 (n = 9) y 17 - en su mayoría latinoamericanos- no especifica según el ranking (SCImago, 2022).

Tabla 5. Prevalencia reportada de los tipos de transcritos *BCR/ABL1* en pacientes con LMC a nivel mundial mediante estudios transversales retrospectivos.

Estudio	Revista (Impacto) Duración Detección	Muestra			Resultados		
		N° casos			b2a2 (e13a2)	b3a2 (e14a2)	b2a2/ b3a2
		Sexo	País	Ciudad			
Inokuchi et al., 1991	Blood (Q1) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	57 M=N/E	Japón	Tokio	29,82%	59,65%	10,53%

		F=N/E					
		Edad=N/E					
Shepherd et al., 1995	British Journal of Haematology (Q1) Duración: 5 años Detección: Nested RT-qPCR	119 M=N/E F=N/E Edad=13-77	Escocia	Edimburgo	34,45%	60,50%	5,04%
Verschraegen et al., 1995	Cancer Research (Q1) Duración: 9 años Detección: Southern blot	134 M=N/E F=N/E Edad=±43	EE. UU.	Houston	38,06%	52,24%	9,70%
Cervantes et al., 1996	Leukemia (Q1) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	84 M=N/E F=N/E Edad=N/E	España	Barcelona	45,24%	54,76%	0,00%
Meissner et al., 1999	Genetics and Molecular Biology (Q3) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	33 M=22 F=11 Edad=12-60	Brasil	Porto Alegre	39,39%	42,42%	18,18%
Barboza et al., 2000	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (N/E) Duración: 3 años Detección: Nested RT-qPCR	26 M=9 F=17 Edad=N/E	Brasil	Río de Janeiro	19,23%	46,15%	34,62%
Martinelli et al., 2000	Bone Marrow Transplantation (Q1) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	34 M=32 F=12 Edad=16-64	Italia	Bolonia	47,73%	50,00%	2,27%
Udomsakdi-Auewarakul et al., 2000	Journal of the Medical Association of Thailand (Q4) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	91 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Tailandia	Bangkok	34,07%	65,93%	0,00%
Arana et al., 2002	Clinical and Laboratory Haematology (N/E) Duración: 4 años Detección: Nested RT-qPCR	226 M=118 F=108 Edad=16-80	México	México DF	53,10%	38,94%	7,96%

Branford et al., 2002	British Journal of Haematology (Q1) Duración: N/E Detección: Nested RT-qPCR semianidada	105 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Australia	Adelaida	34,29%	42,86%	22,86%
Guerrero, 2002	Acta Cancerológica (N/E) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	10 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Perú	Lima	10,00%	90,00%	0,00%
Paz y Miño et al., 2002	Cancer Genetics and Cytogenetics (N/E) Duración: 17 años Detección: RT-qPCR	37 M=23 F=17 Edad=15-74	Ecuador	Quito	94,59%	5,41%	0,00%
Prejzner, 2002	Medical Science Monitor (Q2) Duración: 5 años Detección: RT-qPCR	62 M=41 F=30 Edad=13-79	Polonia	Gdansk	29,03%	62,90%	8,06%
Rosas et al., 2003	Gaceta Médica de México (Q4) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	97 M=57 F=45 Edad=15-74	México	México DF	58,76%	27,84%	13,40%
Ito et al., 2004	British Journal of Haematology (Q1) Duración: N/E Detección: RT-qPCR /Southern blot	123 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Japón	Hiroshima	30,89%	69,11%	0,00%
Ruiz-Argüelles et al., 2004	Revista de Investigación Clínica (Q3) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	238 M=N/E F=N/E Edad=N/E	México	Puebla	43,28%	54,20%	2,52%
Goh et al., 2006	Translational Research (Q1) Duración: N/E Detección: Multiplex RT-qPCR	540 M=310 F=230 Edad=16-76	Corea del Sur	Seúl	67,41%	32,22%	0,37%
Mondal et al., 2006	American Journal of Hematology (Q1) Duración: 4 años Detección: RT-qPCR	108 M=82 F=40 Edad=3-53	India	Calcuta	30,56%	63,89%	5,56%

Meza et al., 2007	Revista de Investigación	93	México	Guadalajara	39,78%	48,39%	11,83%
	Clínica (Q3)	M=59					
	Duración: 2 años	F=34					
	Detección: RT-qPCR	Edad= 1-75					
Sastre et al., 2007	Genetics and Molecular	24	Argentina	Córdova	41,67%	37,50%	20,83%
	Biology (Q3)	M=N/E					
	Duración: N/E	F=N/E					
	Detección: Multiplex RT-qPCR	Edad= 5-87					
Adler et al., 2009	European Journal of Haematology (Q1)	146	Alemania	Dresden	37,67%	36,30%	26,03%
	Duración: 10 años	M=79					
	Detección: RT-qPCR	F=67					
		Edad= 0,4-20,2					
Osman et al., 2010	Genetics and Molecular	43	Sudán	Khartoum	53,49%	41,86%	4,65%
	Biology (Q3)	M=20					
	Duración: 4 años	F=23					
	Detección: RT-qPCR	Edad= N/E					
Balatzenko et al., 2011	Hematology Reports (Q3)	98	Bulgaria	Sofía	44,90%	54,08%	1,02%
	Duración: N/E	M=59					
	Detección: RT-qPCR	F=39					
		Edad= 14,1-50,5					
Todoric-Zivanovic et al., 2011	Journal of BUON (N/E)	135	Serbia	Belgrado	25,19%	74,07%	0,74%
	Duración: N/E	M=N/E					
	Detección: RT-qPCR	F=N/E					
		Edad= N/E					
Amor et al., 2012	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y	243	Cuba	Habana	42,39%	56,79%	0,82%
	Hemoterapia (Q4)	M=138					
	Duración: 12 años	F=105					
	Detección: Nested RT-qPCR	Edad= N/E					
Bennour et al., 2013	Medical Oncology (Q2)	44	Túnez	Susa	36,36%	63,64%	0,00%
	Duración: N/E	M=26					
	Detección: RT-qPCR	F=18					
		Edad= ±41,53					
Hernández et al., 2012	Medicina (N/E)	12	Colombia	Pasto	66,67%	33,33%	0,00%
	Duración: 4 meses	M=7					
	Detección: RT-qPCR	F=5					
		Edad= >12					

Landenberger de Carvalho et al., 2012	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (N/E) Duración: N/E Detección: Nested RT-qPCR	47 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Brasil	Rio Grande do Sul	36,17%	55,32%	8,51%
Morales et al., 2012	Revista Científica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia (N/E) Duración: N/E Detección: Nested RT-qPCR	31 M=21 F=10 Edad=30-40	Guatemala	Guatemala	48,39%	48,39%	3,23%
Paz y Miño et al., 2013	Open Journal of Blood Diseases (N/E) Duración: 28 años Detección: RT-qPCR	65 M=N/E F=N/E Edad=±43	Ecuador	Quito	95,38%	4,62%	0,00%
Sánchez, 2013	Repositorio Universidad Nacional de Asunción (N/E) Duración: 1 año Detección: RT-qPCR	42 M=43 F=26 Edad=4-82	Paraguay	Asunción	30,95%	64,29%	4,76%
Aya et al., 2014	Iatreia (Q4) Duración: 2 años Detección: Nested RT-qPCR	29 M=14 F=15 Edad=15-73	Colombia	Medellín	55,17%	34,48%	10,34%
Deb et al., 2014	Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology (Q4) Duración: 1 año Detección: Nested RT-PCR	78 M=56 F=24 Edad=N/E	India	Calcuta	42,31%	57,69%	0,00%
Hanfstein et al., 2014	Haematologica (Q1) Duración: 5 años Detección: Multiplex RT-qPCR	1.105 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Italia	Pavía	40,81%	44,89%	14,30%
Ujjan et al., 2015	Integrative Cancer Therapies (Q1) Duración: 5 meses Detección: RT-qPCR	132 M=109 F=36 Edad=20-40	Pakistán	Hyderabad	18,94%	55,30%	25,76%

Cañizalez et al., 2015	SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente (N/E) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	83 M=33 F=50 Edad=(24-70)	Venezuela	Cumaná	43,37%	54,22%	2,41%
Amaru et al., 2016	Revista Médica La Paz (N/E) Duración: 16 años Detección: RT-qPCR	272 M=166 F=106 Edad=2-92	Bolivia	La Paz	35,29%	56,62%	8,09%
Cabrera, 2016	Repositorio Universidad de Guayaquil (N/E) Duración: 1 año Detección: Nested RT-qPCR	46 M=35 F=15 Edad=37-84	Ecuador	Guayaquil	21,74%	78,26%	0,00%
Vasconcelos et al., 2017	Genetics and Molecular Research (Q4) Duración: 6 años Detección: RT-qPCR	203 M=118 F=85 Edad=24-90	Brasil	Recife	33,50%	64,04%	2,46%
Bagheri et al., 2018	Iranian Journal of Blood and Cancer (Q4) Duración: N/E Detección: Multiplex RT-qPCR	32 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Irán	Urmía	68,75%	15,63%	15,63%
de Almeida Filho et al., 2019	Hematology, Transfusion and Cell Therapy (Q3) Duración: 5 años Detección: RT-qPCR	50 M=28 F=22 Edad=18-71	Brasil	Fortaleza	36,00%	48,00%	16,00%
de Oliveira Sales et al., 2019	In Vivo (Q2) Duración: 1 año Detección: RT-qPCR	12 M=5 F=7 Edad=24-74	Brasil	Fortaleza	0,00%	50,00%	50,00%
Prasad et al., 2019	Annals of Oncology (Q1) Duración: 2 años Detección: N/E	140 M=88 F=52 Edad=N/E	India	Telangana	29,29%	70,71%	0,00%
Proaño, 2019	Repositorio Universidad de Las Américas (N/E) Duración: 2 años Detección: RT-qPCR	35 M=N/E F=N/E Edad=N/E	Ecuador	Quito	20,00%	62,86%	17,14%

Sazawal et al., 2019	Indian Journal of Pathology & Microbiology (Q4) Duración: 2 años Detección: RT-qPCR	400 M =260 F =140 Edad =±37	India	Nueva Delhi	26,00%	72,00%	2,00%
Kima et al., 2020	World Cancer Research Journal (N/E) Duración: 1 año Detección: Multiplex RT-qPCR	38 M =N/E F =N/E Edad =12-65	Burkina Faso	Uagadugú	47,37%	34,21%	18,42%
Nachi et al., 2020	Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy (Q3) Duración: 6 años Detección: RT-qPCR	65 M =41 F =24 Edad =19-78	Argelia	Orán	36,92%	63,08%	0,00%
Amin y Ahmed, 2021	Open Medicine (Q4) Duración: 6 meses Detección: RT-qPCR	70 M =45 F =25 Edad =15-70	Pakistán	Islamabad	42,86%	54,29%	2,86%
Kumar et al., 2021	Research Square (N/E) Duración: N/E Detección: RT-qPCR	99 M =80 F =43 Edad =±40	India	Benarés	20,20%	78,79%	1,01%
Raza et al., 2021	Journal of Blood & Lymph (N/E) Duración: 3 años Detección: RT-qPCR	644 M =368 F =276 Edad =N/E	Pakistán	Karachi	34,78%	63,35%	1,86%
Total		6.653	Promedio		40,39%	52,98%	6,93%

El análisis que se desarrollará sigue un orden cronológico para facilitar la comprensión e integración de los resultados. El alcance pretende determinar las correlaciones en los siguientes parámetros: recuentos plaquetarios, glóbulos blancos, edad, sexo y supervivencia según el tipo de isoformas. La mayoría de los estudios parece señalar que los pacientes que expresan b2a2 tienden a presentar una puntuación de riesgo más alta con mayor farmacorresistencia. Sin embargo, ninguno de los estudios es concluyente.

(Inokuchi et al., 1991) sentaron las bases en relación con el tipo de transcrito y LMC y concluyeron que los recuentos plaquetarios de los pacientes que expresaron b3a2 o ambos tipos fueron significativamente más altos que los de los pacientes que presentaron b2a2, aunque no hubo gran diferencia en los recuentos de glóbulos blancos o hemoglobina. Este hallazgo sugirió la posibilidad de que el tipo de ARNm *BCR/ABL* pueda afectar la actividad trombopoyética en LMC. Más adelante llegarían a esta misma conclusión otros estudios (Cervantes et al., 1996), (Rosas et al., 2003) y (Hanfstein et al., 2014). En tanto (Verschraegen et al., 1995), (Shepherd et al., 1995) y (Prasad et al., 2019) no identificaron ninguna correlación significativa.

Por otro lado, en Quito (Paz y Miño et al., 2002, 2013) determina un predominio de 94,6 % para el reordenamiento b2a2. (Arana et al., 2002) y (Rosas et al., 2003) en México D.F. establecen de 53,1% a 58,8% de expresión en el mismo transcrito. (Hernández et al., 2012) en Pasto, Colombia, una población de altura, concuerda con los estudios ecuatorianos y mexicanos.

Por otra parte, (Prejzner, 2002) sugiere una mayor supervivencia de los pacientes que expresan el transcrito b3a2 debido al curso menos agresivo de la fase acelerada o blástica; el estudio de (Raza et al., 2021) complementa al concluir que la transcripción b3a2, tiene un mejor pronóstico y respuesta al tratamiento y (Mondal et al., 2006) determina que aquellos que expresaron la transcripción de b2a2 fueron diagnosticados a una edad relativamente más joven y con un mayor recuento de glóbulos blancos.

(Goh et al., 2006) indagaron acerca de la coexpresión de b2a2/b3a2 y concluyeron que puede ser causada por splicing alternativo o variación fenotípica, con cursos clínicos diferentes a LMC clásica. El estudio de (Osman et al., 2010) arroja que los pacientes masculinos mostraron una tendencia a expresar b2a2, mientras que las mujeres tienden a mostrar b3a2 ($p = 0,017$). Esto se contrapone más adelante al estudio de (Amin y Ahmed, 2021), quienes observaron que el grupo b2a2 presentó un recuento medio de glóbulos blancos significativamente más alto y que la proporción de pacientes masculinos expresaba el transcrito b3a2 sobre b2a2. (Bennour et al., 2013) determinaron correlaciones significativas entre la edad, el nivel de plaquetas y la transcripción mayor (M-BCR).

(Deb et al., 2014) agregan que los pacientes con b2a2 tienden a presentar una puntuación de riesgo más alta, pero no se comportan de manera muy diferente a sus contrapartes b3a2. (Sazawal et al., 2019) señalan que la respuesta molecular mayor (MMR) fue significativamente alta en pacientes con transcrito b3a2 en comparación con pacientes con b2a2. (Hanfstein et al., 2014) sostienen que las isoformas b2a2 y b2a3 parecen representar entidades biológicas distintas. Empero, el resultado clínico con el tratamiento con imatinib fue comparable y no se puede predecir el riesgo de acuerdo con el tipo de transcripción b2a2 frente a b3a2 *BCR/ABL1* en el momento del diagnóstico. (Nachi et al., 2020) consideran que los pacientes con transcrito b3a2 sí pueden estar asociados con una mejor respuesta a la terapia con Imatinib. Finalmente (Vasconcelos et al., 2017) mostraron una asociación de la transcripción b3a2 con trombocitosis y la transcripción b2a2 con leucocitosis más alta.

En Ecuador se obtuvo 4 estudios, 3 de ellos de la ciudad de Quito y uno en la ciudad de Guayaquil. La media aritmética de dichos estudios es: Quito transcritos b2a2 de 69%, b3a2 de 25% y b2a2/b3a2 de 6%; Guayaquil b2a2 de 21,74% y b3a2 de 78,26% respectivamente, contrasta el dominio del transcrito b2a2 en la ciudad de Quito en contraposición de la ciudad de Guayaquil donde se reportan más casos de la isoforma b3a2, Figura 3.

Frecuencias estudios ecuatorianos *BCR/ABL1*

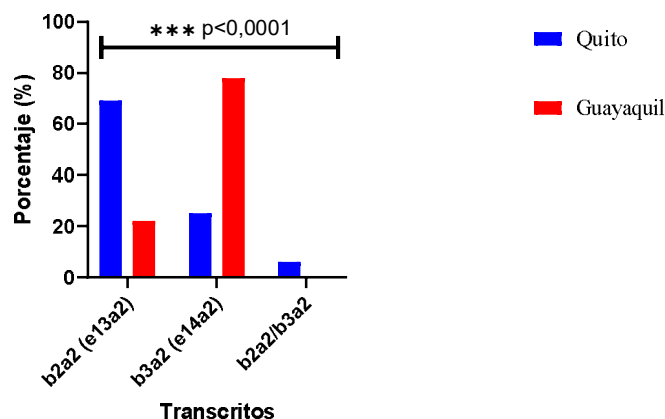


Figura 3. Histograma de transcritos estudios ecuatorianos b2a2, b3a2 y b2a2/b3a2. Frecuencia reportada por expresión de transcrito *BCR/ABL1* en estudios ecuatorianos en pacientes diagnosticados con LMC hasta julio del 2022. **Imagen creada en: GraphPad-Prism 8.**

Se agruparon los estudios realizados en localidades sobre los 2.000 m.s.n.m Tabla 6 y se obtuvo tres estudios en la ciudad de Quito, dos en México DF y uno en las restantes ciudades de Pasto, Colombia, Puebla, México y La Paz, Bolivia, con una muestra de 945 pacientes y una media ponderada para el transcrito b2a2 de 47,94%, b3a2 de 45,19% y b2a2/b3a2 de 6,68%.

Tabla 6. Incidencia de los transcritos *BCR/ABL1* en estudios realizados sobre los 2000 m.s.n.m.

Ciudad	País	m.s.n.m	N° casos	b2a2 (e13a2)	b3a2 (e14a2)	b2a2/ b3a2	b2a2 (e13a2)%	b3a2 (e14a2)%	b2a2/ b3a2%
Quito	Ecuador	2850	100	69	25	6	69,00%	25,00%	6,00%
Pasto	Colombia	2527	12	8	4	0	66,67%	33,33%	0,00%
México DF	México	2240	323	177	115	31	54,80%	35,60%	9,60%
Puebla	México	2135	238	103	129	6	43,28%	54,20%	2,52%
La Paz	Bolivia	3625	272	96	154	22	35,29%	56,62%	8,09%
Total			945	453	427	65	47,94%	45,19%	6,88%

La prueba χ^2 para medir la discrepancia entre la distribución de las muestras en estas ciudades determinó que las poblaciones con mayor similitud son: La Paz y Puebla con $p=0,2045$ y las de Quito y México DF con $p=0,1023$. El resto de las poblaciones son diferentes entre sí, estadísticamente significativas (p -valor $<0,05$).

El análisis del histograma Figura 4, se obtuvo dos grupos diferenciados. En el primer grupo, en el extremo izquierdo están presentes los estudios de poblaciones con mayor prevalencia b2a2. En Quito evidencia valores similares al estudio reportado en Pasto, sin embargo, este último al no reportar transcritos combinados en la prueba χ^2 descarta una similitud con la población quiteña. El segundo grupo, con mayor prevalencia b3a2 los estudios de La Paz y Puebla.

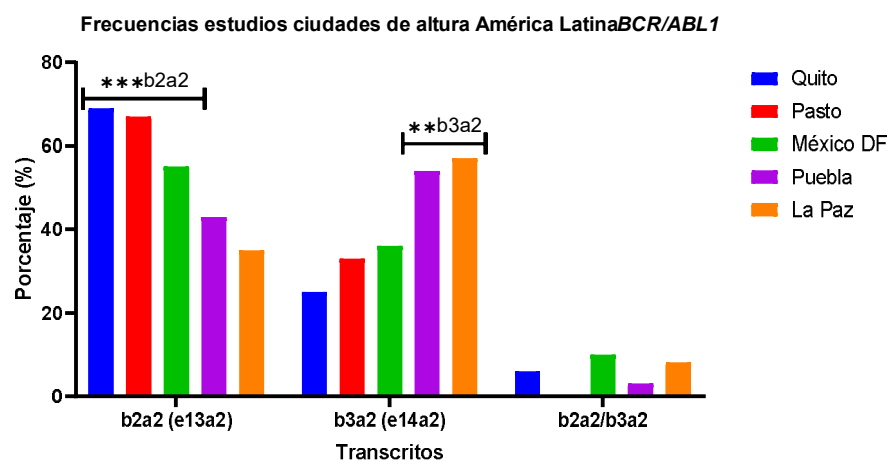


Figura 4. Histograma de transcritos en ciudades de altura América Latina b2a2, b3a2 y b2a2/b3a2. Frecuencia reportada por expresión de transcrito *BCR/ABL1*, relación entre 5 ciudades de altura de América Latina de pacientes diagnosticados con LMC, existe mayor presencia del transcrito b2a2 en la región. **Imagen creada en: GraphPad-Prism 8.**

La media aritmética de los países de mayor a menor predominio del transcrito b2a2 son: Irán con 68,75%; Corea del Sur con 67,41%; Colombia con 58,54%; Ecuador con 54,11%; Sudán con 53,49%; México con 48,47%; Guatemala con 48,39%; Burkina Faso con 47,37%; España con 45,24%; Bulgaria con 44,90%;

Venezuela con 43,37%; Cuba con 42,39%; Argentina con 41,67%; Italia con 41,08%; Pakistán con 38,61%; EEUU con 38,06%; Alemania con 37,67%; Argelia con 36,92%; Túnez con 36,36%; Bolivia con 35,92%; Escocia con 34,45%; Australia con 34,29%; Tailandia con 34,07%; Brasil con 32,61%; Paraguay con 30,95%; Japón con 30,56%; Polonia con 29,03%; India con 28,00%; Serbia con 25,19% y Perú con 10,00%, Figura 5.

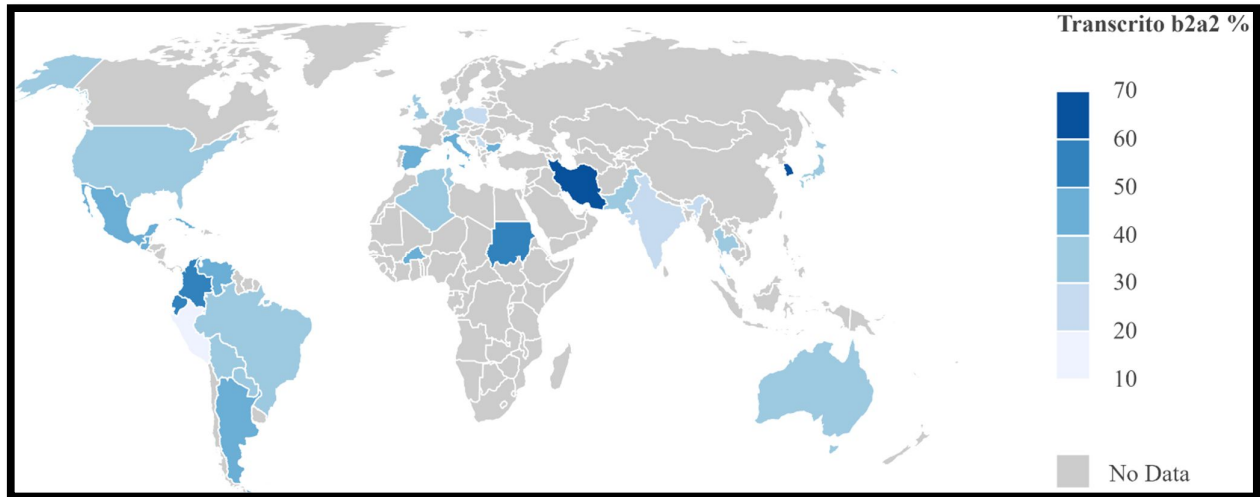


Figura 5. Distribución Geográfica transcrito b2a2. Destacan con mayor predominio los países de Irán, Corea del Sur, Colombia, Ecuador y Sudán. **Imagen creada en:** MapInSeconds.com.

Los países de mayor a menor predominio del transcrito b3a2 son: Perú con 90,00%; Serbia con 74,07%; India con 67,99%; Japón con 66,11%; Tailandia con 65,93%; Paraguay con 64,29%; Túnez con 63,64%; Argelia con 63,08%; Polonia con 62,90%; Escocia con 60,50%; Brasil con 57,14%; Cuba con 56,79%; Bolivia con 56,62%; Pakistán con 55,49%; España con 54,76%; Venezuela con 54,22%; Bulgaria con 54,08%; EEUU con 52,24%; Guatemala con 48,39%; Italia con 45,08%; México con 44,19%; Australia con 42,86%; Sudán con 41,86%; Ecuador con 41,78%; Argentina con 37,50%; Alemania con 36,30%; Burkina Faso con 34,21%; Colombia con 34,15%; Corea del Sur con 32,22% e Irán con 15,63%, Figura 6.

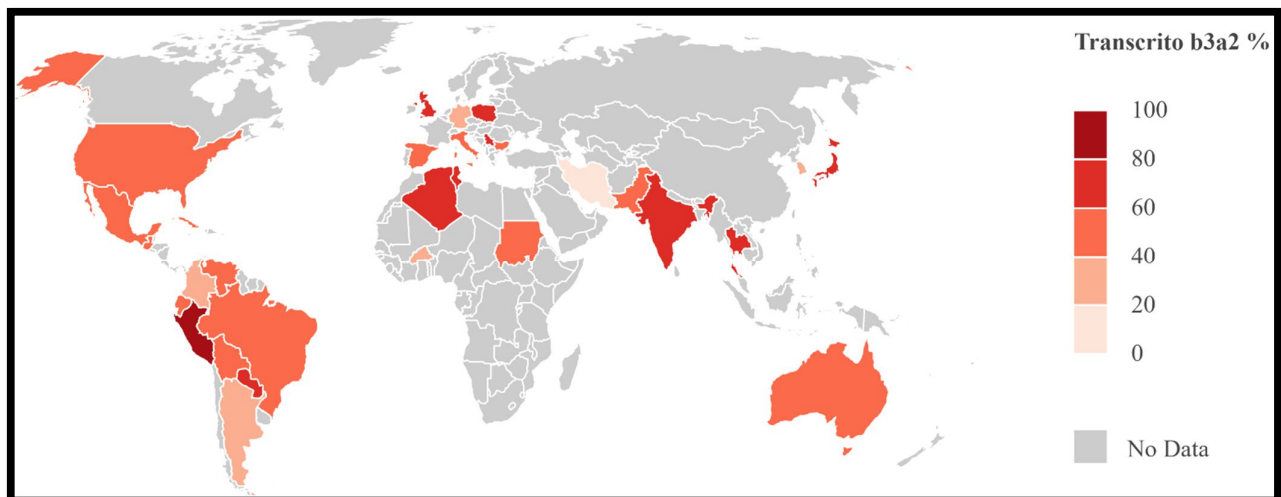


Figura 6. Distribución Geográfica transcrito b3a2. Destacan con mayor predominio los países de Perú, Serbia, India, Japón y Tailandia. **Imagen creada en:** MapInSeconds.com.

Los países de mayor a menor predominio del transcrito combinado b2A2/b3a2 son: Alemania con 26,03%; Australia con 22,86%, Argentina con 20,83%; Burkina Faso con 18,42%; Irán con 15,63%; Italia con 13,84%; Brasil con 10,24%; EEUU con 9,70%; Bolivia con 8,09%; Polonia con 8,06%; México con 7,34%; Colombia con 7,32%; Escocia con 5,04%; Paraguay con 4,76%; Sudán con 4,65%; Pakistán con 4,49%; Ecuador con 4,11%; Japón con 3,33%; Guatemala con 3,23%; Venezuela con 2,41%, India con 1,82%; Bulgaria con 1,02%; Cuba con 0,82%; Serbia con 0,74%; Corea del Sur con 0,37%; Argelia, España, Perú, Tailandia y Túnez no reportan transcritos combinados, Figura 7.

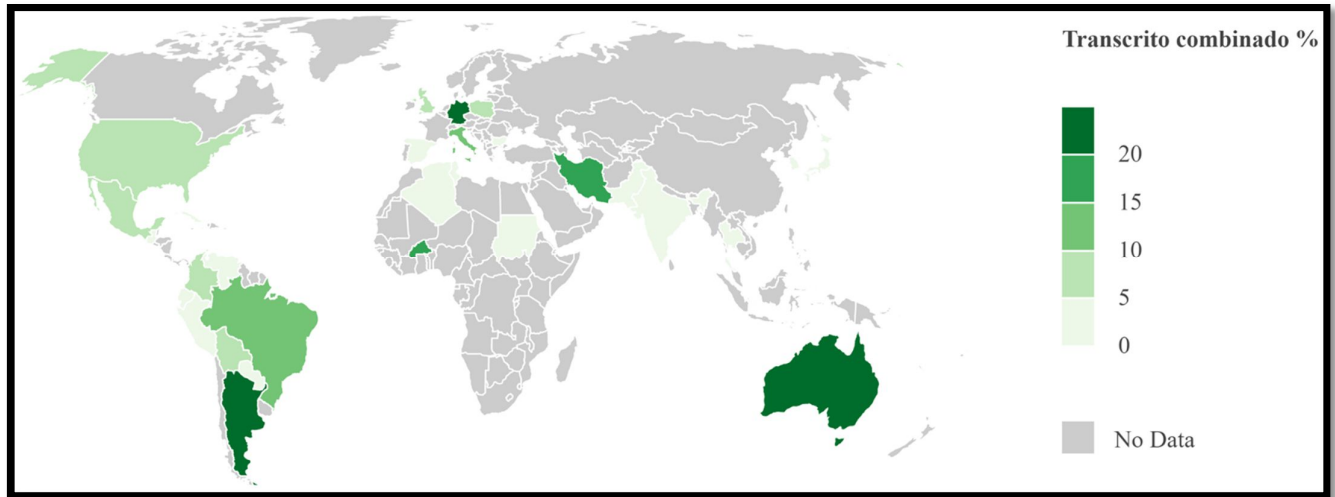


Figura 7. Distribución Geográfica transcrito combinado b2A2/b3a2. Destacan con mayor predominio los países de Alemania, Australia, Argentina, Burkina Faso e Irán. **Imagen creada en:** MapInSeconds.com.

En la agrupación de estudios de transcritos *BCR/ABL1* a nivel mundial fueron asociados por regiones de etnia y continente Tabla 7. Las regiones con mayor prevalencia del transcrito b2a2 son: Oriente próximo con (Irán); Asia oriental con (Corea del Sur y Japón); África oriental con (Sudán); África occidental con (Burkina Faso); América Latina con (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Guatemala, México, Paraguay, Perú y Venezuela); Europa del sur con (España e Italia). Poblaciones por debajo de la media global de 40,09% son: América anglosajona con (EEUU); Europa occidental con (Alemania); África del norte con (Argelia y Túnez); Europa del norte con (Escocia); Oceanía con (Australia); Asia sudoriental con (Tailandia); Europa del este con (Bulgaria, Polonia y Serbia) y Subcontinente indio con (India y Pakistán).

Tabla 7. Promedio de las frecuencias de los transcritos *BCR/ABL1* por regiones a nivel mundial.

Región	Nº estudios	Nº casos	b2a2 (e13a2)	b3a2 (e14a2)	b2a2/ b3a2
Oriente Próximo	1	32	68,75%	15,63%	15,63%
Asia oriental	3	720	58,19%	40,69%	1,11%
África oriental	1	43	53,49%	41,86%	4,65%
África occidental	1	38	47,37%	34,21%	18,42%
América Latina	23	1.917	42,51%	50,76%	6,73%
Europa del sur	3	1.233	41,36%	45,74%	12,90%
América Anglosajona	1	134	38,06%	52,24%	9,70%
Europa occidental	1	146	37,67%	36,30%	26,03%
África del norte	2	109	36,70%	63,30%	0,00%
Europa del norte	1	119	34,45%	60,50%	5,04%
Oceanía	1	105	34,29%	42,86%	22,86%

Asia sudoriental	1	91	34,07%	65,93%	0,00%
Europa del este	3	295	32,54%	65,08%	2,37%
Subcontinente indio	8	1.671	30,52%	65,71%	3,77%
Total	50	6.653	40,09%	52,98%	6,93%

El histograma Figura 8, se identifica dos grupos claramente definidos. En el primer grupo, en el extremo izquierdo están presentes los estudios de poblaciones con mayor prevalencia b2a2. Es importante destacar la similitud en los porcentajes de transcrito entre la ascendencia de Europa del sur (España e Italia) en las poblaciones de América Latina con un $p=0,3499$.

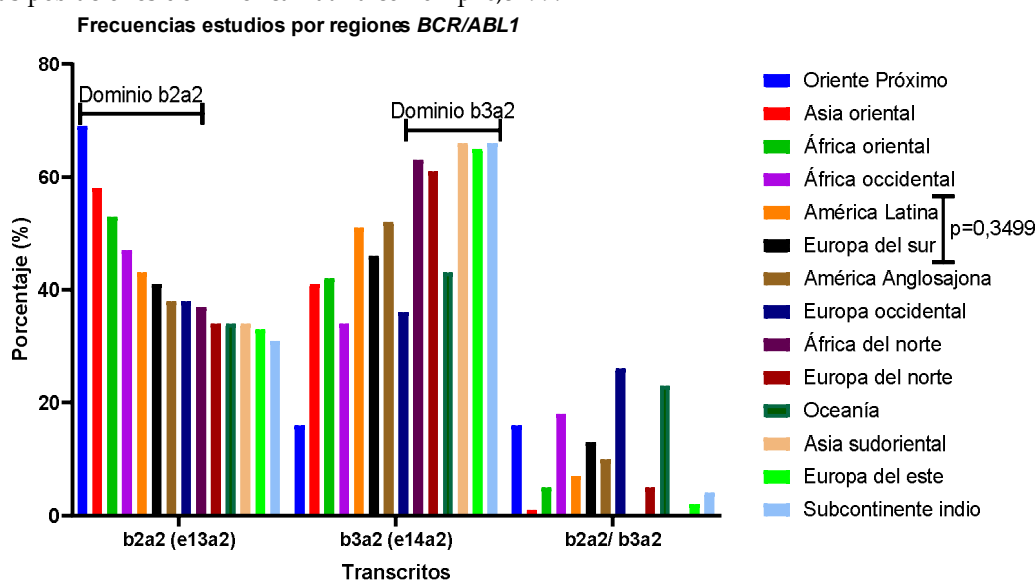


Figura 8. Histograma de transcritos por regiones del mundo b2a2, b3a2 y b2a2/b3a2. Frecuencia reportada por expresión de transcrito *BCR/ABL1* en estudios agrupados por regiones étnicas en pacientes diagnosticados con LMC. **Imagen creada en:** GraphPad-Prism 8.

4. Discusión

En el presente estudio, el acceso a fármacos quimioterapéuticos: hidroxurea, interferón alfa ($IFN\alpha$) e inhibidores de tirosina quinasa (ITKs): imatinib, dasatinib y nilotinib a pesar del beneficio en la supervivencia y calidad de vida en los pacientes con LMC, que se encuentran incluidos en las “Listas Modelo de Medicamentos Esenciales” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2021) y que en las Pautas de Práctica Clínica en Oncología consideran a estos fármacos como terapia de primera línea en sus tratamientos (Deininger et al., 2020). Contrasta con la falta de acceso a los mismos en América Latina, pues en la búsqueda bibliográfica de los 20 países que lo conforman, apenas 3 incluyen en sus listas de medicamentos esenciales estos fármacos. Los medicamentos más usados en la región dentro de sus listados básicos son: la hidroxurea en 17 países y el $IFN\alpha$ en 16 países. El ITK más extendido es el imatinib en 15 países. Medicamentos básicos e iniciales en el tratamiento de esta patología, caracterizados por su antigüedad, con más efectos secundarios y menor efectividad terapéutica. Los ITKs de segunda generación como dasatinib en 6 países y nilotinib en 4 países. Aún no existe acceso a los ITKs de tercera generación en los seguros públicos o privados, afectando el costo-efectividad en nuestro medio.

En una encuesta realizada por la Red Latinoamericana de Leucemia (LALNET) a 435 hematólogos y oncohematólogos en 16 países de América Latina se reportó como terapia inicial al imatinib en 92% y apenas 42% de los médicos tiene acceso a ITKs de segunda generación (Cortes et al., 2010). Estos datos al ser

contrastados con la lista de medicamentos esenciales disponibles en la región, el imatinib tiene una presencia de 75% y los ITKs de segunda generación de 30-25% evidenciando un desfase de 17% de pacientes que deben cubrir los costos de los ITKs de forma privada, incrementando los costos de esta enfermedad.

Con respecto a las metodologías de detección, en la misma encuesta el 78% de los médicos expresaron que lo más común es el análisis citogenético, 53% la biopsia de médula ósea, ambos como pruebas de diagnóstico iniciales. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) de la t(9;22) un 41%, el análisis de mutación BCR/ABL un 39% y la hibridación in situ fluorescente FISH un 26% en menor frecuencia (Cortes et al., 2010). Estos datos reflejan la falta de acceso a metodologías de diagnóstico más avanzadas y precisas como microarreglos y secuenciamiento de nueva generación (NGS).

De los 50 estudios analizados en la presente revisión a nivel mundial correspondiente a 30 países, con 6.653 pacientes y un promedio global de transcritos b2a2 (40,09%), b3a2 (52,98%) y ambos transcritos (6,93%). Comparados con el estudio de Baccarani a nivel internacional, en 45 países con 45.503 pacientes con un total de transcritos b2a2 (37,9%) y b3a2 (62,1%). Observamos que en ambos estudios la translocación predominante es b3a2, la diferencia de cifras se debe al número de la muestra y distribución geográfica ya que el estudio de Baccarani no obtuvo datos de América del Norte y Central.

Con respecto a la asociación entre los tipos de transcritos y los recuentos de plaquetas en los pacientes con LMC, la revisión sistemática muestra resultados contradictorios. En algunos estudios se encuentran recuentos de plaquetas significativamente más altos en pacientes con transcripción b3a2, mientras otros no pueden demostrar ninguna diferencia. Según (Ercaliskan y Eskazan, 2018) en el estudio reportado por Hanfstein en Italia al analizar los 1.105 pacientes a través del cálculo del riesgo relativo mediante el Índice de Hasford (Euro Score), esta diferencia significativa desaparece. Este tipo de contradicciones se repiten en la relación del transcrito y las variables: glóbulos blancos, edad y sexo de los pacientes.

Con esta revisión, nuestro objetivo era analizar acerca de las diferencias reportadas en el transcrito b2a2 en las ciudades de altura y si estas responden a los diversos factores ambientales (hematología ambiental) o están ligadas a las diferencias entre las diversas poblaciones (hematología étnica) como sugirió, Jean Bernard. Sin embargo, los estudios en Puebla y La Paz ubicadas en ciudades sobre los 2.000 m.s.n.m muestran que son preponderantes en el transcrito b3a2, a diferencia de los estudios ecuatorianos y colombianos. Al considerar la composición genética de los habitantes en Puebla fue de nativo americano 72%, de africanos 11% y de europeos 17%, y los de La Paz con 78% de genes nativo americanos, 21% de africanos y 1% de europeos (Fuerst y Kirkegaard, 2016). Ambas poblaciones comparten un alto componente nativo americano > 72% y bajo componente europeo < 17% reportan una prevalencia del transcrito b3a2, por tanto, la altura no parece tener una incidencia en este aspecto, pero el predominio es el mismo en poblaciones similares.

Si lo comparamos con los estudios en México DF, cuya población evidencia una composición genética de 69% nativo americanos, 5% de africanos y 26% de europeos (Salzano y Sans, 2014), los estudios de Quito en una población con 64,6% de genes nativo americanos, 8,5 % de africanos y 26,8% de europeos (Zambrano et al., 2019) y la ciudad de Pasto con 65% de genes nativo americanos, 3% de africanos y 32% de europeos (Salzano y Sans, 2014), evidenciamos un menor componente nativo americano < 69% y un mayor componente europeo > 26% se evidencia mayor proporción del transcrito b2a2. Se puede argumentar que, si responde a las variaciones genéticas, Figura 9.

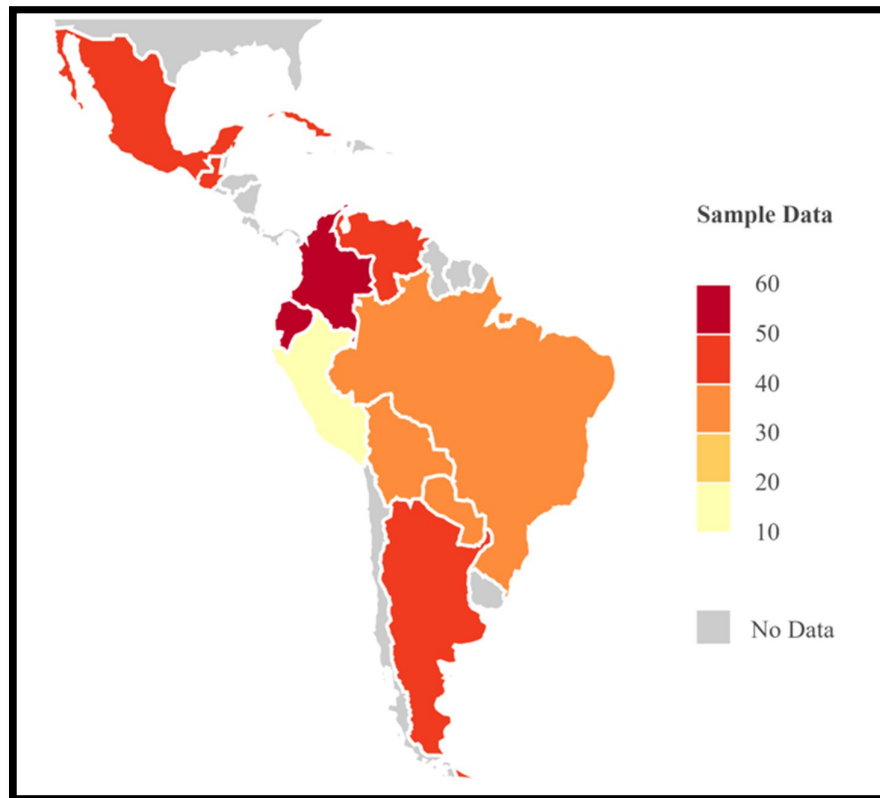


Figura 9. Distribución Geográfica transcrito b2a2 en América Latina. Destacan con mayor predominio los países de Colombia, Ecuador, México, Guatemala y Venezuela. **Imagen creada en:** Excel.

El desplazamiento cultural desde el siglo XVI hasta la actualidad de hombres, mujeres y niños de Europa del sur y África occidental central a las Américas ha tenido importantes impactos sociales, culturales, de salud y genéticos en este continente (Micheletti et al., 2020). Este mestizaje genético se ve reflejado en el cálculo de la media ponderada, en que la incidencia de los reordenamientos *BCR/ABL1* se observan con una mayor proporción de transcripciones b2a2 sobre la media global y esta es inversamente proporcional en las antiguas colonias anglosajonas (Europa del norte), donde son más altas las transcripciones b3a2 en regiones como América Anglosajona y Oceanía.

5. Conclusiones

En Ecuador y América Latina, la LMC es una enfermedad oncohematológica descuidada. Apenas 15% de sus países cuentan con acceso a los fármacos en sus listados de medicamentos públicos. En el aspecto del diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, se depende de 78% de análisis citogenético convencional (cariotipo) y a pesar de que la FISH es complementario y sus resultados deben interpretarse junto con la información clínica y estudios moleculares para conocer el tipo de transcrito de los mismos, esta cifra apenas llega a 26%. A nivel regional, aún no existen estudios basados en nuevas tecnologías como microarreglos y secuenciamiento de nueva generación (NGS), evidenciando la carencia de tratamientos y tecnologías de diagnóstico.

Tras el esfuerzo por integrar los resultados analizados, no se encontró unanimidad consistente en este trabajo acerca de la asociación entre los tipos de transcritos y los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos, edad y sexo de los pacientes. En los análisis de χ^2 tampoco se halló evidencia que poblaciones sobre los 2.000 m.s.n.m tengan una mayor prevalencia al transcrito b2a2 debido a la hipoxia a la que están expuestas

sus pobladores y que este podría afectar el comportamiento cromosómico. Pero sí podemos atribuir la prevalencia de uno u otros a las fuerzas que moldearon el pool genético actual en América al obtener un estadístico χ^2 no significativo (poblaciones similares) al comparar las frecuencias de las translocaciones en poblaciones de América Latina y de Europa del sur del cual descienden.

Se determinó en una muestra de 146 pacientes ecuatorianos (quiteños y guayaquileños) una frecuencia de los reordenamientos de b2a2 (54,11%), b3a2 (41,78%) y ambos transcritos (4,11%) sobreexpresando el transcrito b2a2 con respecto a la media mundial pero dentro de los valores superiores de otros países incluso cercano como Colombia. Los resultados presentados en este estudio constituyen los primeros datos totalizados acerca de la translocación t(9;22)(q34;q11) en países de América Latina y sugieren relaciones y diferencias a partir del mestizaje en las población de cada región según la expresión del transcrito en la LMC, esta patología podría reflejar dichas variaciones genéticas. Se requieren más estudios para obtener muestras representativas en la región y el mundo que clarifique si la LMC expresa esta variabilidad genética. Los factores ligados a esta expresión son genéticos y podemos atribuir factores como los polimorfismos de nucleótidos individuales (SNPs) que originan variantes alélicas de cada gen, estos se distribuyen en la población y son responsables de la variabilidad interindividual en la susceptibilidad genética a desarrollar enfermedades, entre ellas la leucemia.

Contribución de los Autores: “Conceptualización, JSP; metodología, JSP.; validación, JSP. y MTA.; análisis formal, JSP; curaduría de data, JSP; escritura—preparación de borrador o draft original, JSP.; escritura—revisión y edición, JSP y MTA.; visualización final, MTA.; supervisión, MTA.; administración y gestión de proyecto, JSP.; “Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión final del manuscrito.”.

Financiamiento/Fondos: “Esta investigación no recibió financiación externa”.

Agradecimientos: A la Dra. Paola Leone, PhD. por compartir sus ideas, conocimientos y contagiarme de motivación por investigar este apasionante tema. A la Universidad Internacional SEK y la Maestría de Biomedicina.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias citadas

- Alizadeh, H. y Jaafar, H. y Kajtár, B. (2015). Outcome of 3 pregnancies in a patient with chronic myeloid leukemia who received 3 types of tyrosine kinase inhibitors each in different pregnancy: Follow-up of the case with a review of published reports. *Annals of Saudi Medicine*, 35(6), 468-471. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2015.468>
- Amin, H. y Ahmed, S. (2021a). Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Medicine (Poland)*, 16(1), 904-912. <https://doi.org/10.1515/MED-2021-0309>
- Amin, H. y Ahmed, S. (2021b). Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Medicine (Poland)*, 16(1), 904-912. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0309>
- Arana, R. y Rui, E. y Ibarra, G. y Baéz, E. y Garces, O. y Gomez, e y Castro, M. y Granados, R. y Ovilla, R. y Martínez, L. y Rubio, M. y Solis, L. y Herrera, P. y Delgado, J. y Kofman, S. (2002). BCR/ABL p210, p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Clin. Lab. Haem* (Vol. 24).
- Baccarani, M. y Castagnetti, F. y Gugliotta, G. y Rosti, G. y Soverini, S. y Albeer, A. y Pffirmann, M. (2019). The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*, 1173-1183. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0341-4>

- Barboza, L. P. y Souza, J. M. y Simões, F. v y Bragança, I. C. y Abdelhay, E. y Pizzatti Barboza, L. (2000). Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica Artigo Especial. *Rev.bras.hematol.hemoter* (Vol. 22, Número 2).
- Bennour, A. y Ouahchi, I. y Achour, B. y Zaier, M. y Youssef, Y. ben y Khelif, A. y Saad, A. y Sennana, H. (2013). Analysis of the clinico-hematological relevance of the breakpoint location within M-BCR in chronic myeloid leukemia. *Medical Oncology*, 30(1). <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0348-z>
- Bhamidipati, P. K. y Kantarjian, H. y Cortes, J. y Cornelison, A. M. y Jabbour, E. (2013). Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology* (Vol. 4, Número 2, pp. 103-117). <https://doi.org/10.1177/2040620712468289>
- Bosch, F. y Dalla-Favera, R. (2019). Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019 16:11, 684-701. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0239-8>
- Braun, T. P. y Eide, C. A. y Druker, B. J. (2020). Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. *Cancer Cell* (Vol. 37, Número 4, pp. 530-542). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.006>
- Breccia, M. y Celant, S. y Olimpieri, P. P. y Olimpieri, O. M. y Pane, F. y Iurlo, A. y Cirilli, A. y Colatrella, A. y Gozzo, L. y Pugliese, S. y Summa, V. y Foggi, P. y Corradini, P. y Russo, P. y Bartocioni, G. y Ricagni, D. y di Segni, S. y Valentini, S. y Angelini, V. y ... Lido, P. (2021). Mortality rate in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second generation tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis by the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Annals of Hematology*, 100(2), 481-485. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04406-1>
- Burslem, G. M. y Schultz, A. R. y Bondeson, D. P. y Eide, C. A. y Stevens, S. L. S. y Druker, B. J. y Crews, C. M. (2019). Targeting BCR-ABL1 in chronic myeloid leukemia by PROTAC-mediated targeted protein degradation. *Cancer Research*, 4744-4753. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1236>
- Cañizalez, J. Z. y Rojas De Atencio, A. y Urdaneta, K. y Atencio Rojas, R. y González, R. y Soto, M. y Villalobos, Y. (2015). *BCR-ABL gene transcripts in venezuelan patients with chronic myeloid leukemia*. 27, 422-429.
- Cazzaniga, G. y de Lorenzo, P. y Alten, J. y Röttgers, S. y Hancock, J. y Saha, V. y Castor, A. y Madsen, H. O. y Gandemer, V. y Cavé, H. y Leoni, V. y Köhler, R. y Ferrari, G. M. y Bleckmann, K. y Pieters, R. y van der Velden, V. y Stary, J. y Zuna, J. y Escherich, G. y ... Biondi, A. (2018). Predictive value of minimal residual disease in philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukem. *Haematologica*, 107-115. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176917>
- Cervantes, F. y Colomer, D. y Vives-Corrons, J. L. y Rozman, C. y Montserrat, E. (1996). Chronic myeloid leukemia of thrombocytopenic onset: a CML subtype with distinct hematological and molecular features? *Leukemia*, 10(7), 1241 – 1243. <https://bit.ly/3DOVY7R>
- Cortes, J. y de Souza, C. y Ayala-Sanchez, M. y Bendit, I. y Best-Aguilera, C. y Enrico, A. y Hamerschlak, N. y Pagnano, K. y Pasquini, R. y Meillon, L. (2010). Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America. *Cancer*, 116(21), 4991-5000. <https://doi.org/10.1002/cncr.25273>
- de Braekeleer, M. y de Braekeleer, E. y Douet-Guilbert, N. (2015). Geographic/ethnic variability of chromosomal and molecular abnormalities in leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy* (Vol. 15, Número 9, pp. 1093-1102). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1068123>
- Deb, P. y Chakrabarti, P. y Chakrabarty, S. y Aich, R. y Nath, U. y Ray, S. y Chaudhuri, U. (2014). Incidence of BCR-ABL transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk

- scores and response to treatment with imatinib mesylate. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 35(1), 26-30. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.133707>
- Deininger, M. W. (2015). Diagnosing and Managing Advanced Chronic Myeloid Leukemia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 35, e381-e388. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2015.35.e381
- Deininger, M. W. y Shah, N. P. y Altman, J. K. y Berman, E. y Bhatia, R. y Bhatnagar, B. y DeAngelo, D. J. y Gotlib, J. y Hobbs, G. y Maness, L. y Mead, M. y Metheny, L. y Mohan, S. y Moore, J. O. y Naqvi, K. y Oehler, V. y Pallera, A. M. y Patnaik, M. y Pratz, K. y ... Sundar, H. (2020). Chronic myeloid leukemia, version 2.2021. En *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (pp. 1385-1415). Harborside Press. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0047>
- Dong, Y. y Shi, O. y Zeng, Q. y Lu, X. y Wang, W. y Li, Y. y Wang, Q. y Wang, Q. y Wang, Q. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology and Oncology*, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6>
- Ercaliskan, A. y Eskazan, A. E. (2018). The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* (Vol. 124, Número 19, pp. 3806-3818). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cncr.31408>
- Fuerst, J. y Kirkegaard, E. O. W. (2016). Admixture in the Americas: Regional and National Differences. En *Mankind Quarterly* (Vol. 56, Número 3, pp. 255-373). Scott - Townsend Publishers. <https://doi.org/10.46469/mq.2016.56.3.2>
- Goh, H. G. y Hwang, J. Y. y Kim, S. H. y Lee, Y. H. y Kim, Y. L. y Kim, D. W. (2006). Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Translational Research*, 148(5), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.07.002>
- Guaman, K. (2016). Prevalencia del cromosoma filadelfia en leucemia mieloide crónica en pacientes de SOLCA Guayaquil periodo 2006-2016. *Universidad de Especialidades Espíritu Santo*, 1(1), 1-47. <http://bit.ly/3DTMHLU>
- Guerrero, I. (2002). Reordenamiento de genes BCR-ABL en el estudio de la biología molecular de la translocación t(9 - 22) en leucemia mieloide cronica. *Acta cancerol* , 31(1).
- Haider, M. y Anwer, F. (2021). *Genetics, Philadelphia Chromosome*. <http://bit.ly/3Nqgv5H>
- Hanfstein, B. y Lauseker, M. y Hehlmann, R. y Saussele, S. y Erben, P. y Dietz, C. y Fabarius, A. y Proetel, U. y Schnittger, S. y Haferlach, C. y Krause, S. W. y Schubert, J. y Einsele, H. y Hänel, M. y Dengler, J. y Falge, C. y Kanz, L. y Neubauer, A. y Kneba, M. y ... Müller, M. C. (2014). Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *Haematologica*, 99(9), 1441-1447. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.096537>
- Harada, I. y Sasaki, H. y Murakami, K. y Nishiyama, A. y Nakabayashi, J. y Ichino, M. y Miyazaki, T. y Kumagai, K. y Matsumoto, K. y Hagihara, M. y Kawase, W. y Tachibana, T. y Tanaka, M. y Saito, T. y Kanamori, H. y Fujita, H. y Fujisawa, S. y Nakajima, H. y Tamura, T. (2021). Compromised anti-tumor-immune features of myeloid cell components in chronic myeloid leukemia patients. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97371-8>
- Hernández, I. y Alberto, J. y Caicedo, G. y Bastidas De Erazo, M. E. y Rosario, M. del y Venegas, Á. y Delgado, P. C. (2012). Alta proporción de transcritos BCR/ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica en Colombia. *MEDICINA* (Vol. 34, Número 4).
- Hochhaus, A. y Saussele, S. y Rosti, G. y Mahon, F. X. y Janssen, J. J. W. M. y Hjorth-Hansen, H. y Richter, J. y Buske, C. (2017). Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv41-iv51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>

- Hsieh, Y. C. y Kirschner, K. y Copland, M. (2021). Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. *Leukemia* (Vol. 35, Número 5, pp. 1229-1242). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01238-w>
- Inokuchi, K. y Inoue, T. y Tojo, A. y Futaki, M. y Miyake, K. y Yarnada, T. y Tanabe, Y. y Ohki, L. y Dan, K. y Ozawa, K. y Asano, S. y Nornura, T. (1991). A Possible Correlation Between the Type of bcr-abl Hybrid Messenger RNA and Platelet Count in Philadelphia-Positive Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood*.
- Ito, T. y Tanaka, H. y Tanaka, K. y Ito, K. y Kyo, T. y Dohy, H. y Kamada, N. y Kimura, A. (2004). Insertion of a genomic fragment of chromosome 19 between BCR intron 19 and ABL intron 1a in a chronic myeloid leukaemia patient with μ -BCR-ABL (e19a2) transcript. *British Journal of Haematology* (Vol. 126, Número 5, pp. 752-753). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05119.x>
- Jabbour, E. y Kantarjian, H. (2020). Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, 691-709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
- Jain, P. y Kantarjian, H. y Patel, K. P. y Noguera Gonzalez, G. y Luthra, R. y Kanagal Shamanna, R. y Sasaki, K. y Jabbour, E. y Guillermo Romo, C. y Kadia, T. M. y Pemmaraju, N. y Daver, N. y Borthakur, G. y Estrov, Z. y Ravandi, F. y Cortes, J. (2016). Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 1269-1275. <https://doi.org/10.1182/blood-2015>
- Josefina, M. y Bendek, L. y Bengió, G. y Bullorsky Laura Enrico, R. y Franceschi, A. y Larripa Irene Moiraghi, E. y Osycka, B. y Riveros, V. y Rojas, D. y Varela, F. y Ventriglia, A. (2018). Leucemia mieloide crónica. *Sociedad Argentina de Hematología*.
- Kaleem, B. y Shahab, S. y Ahmed, N. y Shamsi, T. S. (2015). Chronic myeloid leukemia - Prognostic value of mutations. En *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Vol. 16, Número 17, pp. 7415-7423). Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.17.7415>
- Luján, M. (2012). Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín estadio clínico al diagnóstico y sobrevida. *Cambios*, 14(24),13-16.
- Manley, P. W. y Barys, L. y Cowan-Jacob, S. W. (2020). The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leukemia Research* (Vol. 98). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106458>
- Martinelli, G. y Testoni, N. y Amabile, M. y Bonifazi, F. y de Vivo, A. y Farabegoli, P. y Terragna, C. y Montefusco, V. y Ottaviani, E. y Saglio, G. y Russo, D. y Bacarani, M. y Rosti, G. y Tura, S. (2000). Quantification of BCR-ABL transcripts in CML patients in cytogenetic remission after interferon-based therapy. *Bone Marrow Transplantation* (Vol. 25). <https://bit.ly/3Wsg5Qu>
- Meissner, T. y Covas, D. y Dias, P. y Job, F. y Leite, M. y Nardi, N. (1999). *475 mRNA analysis in chronic myeloid leukemia*.
- Meza, J. y Gutiérrez, M. y Vázquez, A. y Delgado, J. y Esparza, M. y González, J. (2007). Prevalence of the BCR/ABL1 transcripts in Mexican patients with chronic myelogenous leukemia. *Revista de Investigación Clínica*.
- Micheletti, S. J. y Bryc, K. y Ancona Esselmann, S. G. y Freyman, W. A. y Moreno, M. E. y Poznik, G. D. y Shastri, A. J. y Agee, M. y Aslibekyan, S. y Auton, A. y Bell, R. y Clark, S. y Das, S. y Elson, S. y Fletez-Brant, K. y Fontanillas, P. y Gandhi, P. y Heilbron, K. y Hicks, B. y ... Mountain, J. L. (2020). Genetic Consequences of the Transatlantic Slave Trade in the Americas. *American Journal of Human Genetics*, 107(2), 265-277. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.012>
- Ministère de la Santé Publique et de la Population d'Haiti. (2020). *Liste Nationale des Médicaments Essentiels*liste.
- Ministério da Saúde Brasil. (2002). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*. <https://bit.ly/3sNSQTI>

- Ministerio de Salud Argentina. (2019). *Guía de medicamentos esenciales para primer nivel de atención*.
- Ministerio de Salud de Chile. (2010). *Manual de Selección de Medicamentos*.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2020). *Lista Oficial de Medicamentos con Equivalencia Terapéutica (LOMET)*.
- Ministerio de Salud de Nicaragua. (2014). *Formulario Nacional de Medicamentos*. <http://bit.ly/3fsVzP4>
- Ministerio de Salud de Panamá. (2017). *Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LME)*.
- Ministerio de Salud de República Dominicana. (2018). *Cuadro Básico de Medicamentos Esenciales*.
- Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia. (2018). *Lista Nacional de Medicamentos LINAME 2018-2020*.
- Ministerio de Salud del Perú. (2018). *Medicamentos Esenciales para el Sector Salud*.
- Ministerio de Salud El Salvador. (2016). *Listado Institucional de Medicamentos Esenciales LIME*.
- Ministerio de Salud Pública de Cuba. (2014). *Formulario nacional de medicamentos*.
- Ministerio de Salud Pública de Uruguay. (2020). *Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)*.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2019). *Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos*. <http://bit.ly/3DRuQVD>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. (2021). *Listado de Medicamentos Institucional*.
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. (2012). *Lista de Medicamentos Esenciales*.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2016). *Listado de Medicamentos del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC*.
- Molina, P. (2021). Tesina de grado previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico e Histopatológico. *Universidad de Cuenca*.
- Mondal, B. C. y Bandyopadhyay, A. y Majumdar, S. y Mukhopadhyay, A. y Chandra, S. y Chaudhuri, U. y Chakrabarti, P. y Bhattacharyya, S. y Dasgupta, U. B. (2006). Molecular profiling of chronic myeloid leukemia in Eastern India. *American Journal of Hematology*, 81(11), 845-849. <https://doi.org/10.1002/ajh.20682>
- Morrison, T. y Booth, R. A. y Hauff, K. y Berardi, P. y Visram, A. (2019). Laboratory assessment of multiple myeloma. En *Advances in Clinical Chemistry* (pp. 1-58). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.001>
- Nachi, M. y Kihel, I. y Entasoltane, B. y Brahimi, M. y Yafour, N. y Guella, D. y Abed, A. y Bekadja, M. A. (2020). Impact of the major BCR-ABL1 transcript type on clinical and biological parameters and molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.003>
- Osman, E.-A. I. y Hamad, K. y Fadl Elmula, I. M. y Ibrahim, M. E. (2010). *Frequencies of BCR-ABL1 fusion transcripts among Sudánese chronic myeloid leukaemia patients*. <https://bit.ly/3WwdfjF>
- Pagnano, Katia. y Varela, Ana. y Pavlovsky, Carolina. y Bendit, Israel. y Funke, Vaneuza. y Polo, Virginia. (2021). Challenges in Chronic Myeloid Leukemia Management in South America. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 440-447. <https://doi.org/10.1007/S11899-021-00654-0>
- Paz y Miño, C. y Arévalo, M. y Sánchez, M. E. y Cañizares, C. y Leone, P. E. (2007). Follow-up Study of Patients Diagnosed with Chronic Myelogenous Leukemia Treated with STI 571 in Ecuador. *Archives of Medical Research*. (pp. 364-365). <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.11.002>
- Paz y Miño, C. y Burgos, R. y Morillo, S. y Santos, J. y Fiallo, F. y Leone, P. E. (2002). BCR-ABL rearrangement frequencies in chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in Ecuador, South America. En *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 132(1),65-67. [https://doi: 10.1016/s0165-4608\(01\)00515-5](https://doi: 10.1016/s0165-4608(01)00515-5).
- Paz y Miño, C. y Sánchez, M. E. y Araujo, S. y Ocampo, L. y Espín, V. y Leone, P. E. (2013). Cytogenetic and Molecular Characterization of Hematological Neoplasm in an Ecuadorian Population. *Open Journal of Blood Diseases*, 108-115. <https://doi.org/10.4236/ojbd.2013.34022>

- Perego, R. A. y Costantini, M. y Cornacchini, G. y Gargantini, L. y Bianchi, C. y Pungolino, E. y Rovida, E. y Morra, E. (2000). The possible influences of B2A2 and B3A2 BCR/ABL protein structure on thrombopoiesis in chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Cancer*, 36(11), 1395-1401. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00128-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00128-3)
- Prasad, S. y Chennamaneni, R. y Stalin, B. y Konatam, M. y Gundeti. (2019). BCR-ABL transcript variant's significance in chronic myeloid leukemia in chronic phase: Institutional experience from a developing country. *OncologyPRO*.
- Prejzner, W. (2002). *Relationship of the BCR gene breakpoint and the type of BCR/ABL transcript to clinical course, prognostic indexes and survival in patients with chronic myeloid leukemia*. <https://bit.ly/3sZdn7s>
- Raza, H. A. y Shaikh, M. S. y Hasan Hayat, M. y Ansari, H. y Rashid, H. bin y Moatter, T. y Ahmed, Z. A. (2021). Molecular Epidemiology of BCR-ABL Rearrangement Variants in Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphocytic Leukemia from Major Institute of Pakistan. *Journal of Blood and lymph Research Article*, 11, 2021.
- Rosas, A. y Martínez, M. y Ayala, M. y Vela, J. y Bahena, P. y Vadillo, M. y Aviña, A. y Salazar, D. y Miranda, E. y Marroquin, A. y Longoria, E. (2003). Análisis del tipo de transcrito bcr-abl y su relación con la cuenta plaquetaria en pacientes mexicanos con leucemia mieloide crónica. *Gaceta Medica de México*.
- Ruiz-Argüelles, G. y Garcés, J. y Reyes, V. y Ruíz, G. (2004). Frequencies of the breakpoint cluster region types of the BCR/ABL fusion gene in Mexican Mestizo patients with chronic myelogenous leukemia. *Revista de Investigación Clínica*
- Salzano, F. M. y Sans, M. (2014). *Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations*. <http://bit.ly/3FEoFFU>
- Sánchez, E. (2013). Detección molecular y cuantificación del transcrito BCR-ABL1 en pacientes paraguayos con leucemia mieloide crónica. *Repositorio Universidad Nacional de Asunción*.
- Sazawal, S. y Chhikara, S. y Singh, K. y Chaubey, R. y Mahapatra, M. y Seth, T. y Saxena, R. (2019). Distribution of common BCR-ABL fusion transcripts and their impact on treatment response in Imatinib treated CML patients: A study from India. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 62(2), 256. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_726_17
- Secretaría de Salud de Honduras. (2020). *Listado Nacional de Medicamentos Esenciales*.
- Secretaría de Salud de México. (2018). *Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud*.
- Shepherd, P. y Suffolk, R. y Halsey, J. y Allan, N. (1995). Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival (Vol. 89). *British Journal of Haematology*.
- Singh, N. y Tripathi, A. K. y Sahu, D. K. y Mishra, A. y Linan, M. y Argente, B. y Varkey, J. y Parida, N. y Chowdhry, R. y Shyam, H. y Alam, N. y Dixit, S. y Shankar, P. y Mishra, A. y Agarwal, A. y Yoo, C. y Bhatt, M. L. B. y Kant, R. y Singh, N. y ... Kant, R. (2018). Differential genomics and transcriptomics between tyrosine kinase inhibitor-sensitive and -resistant BCR-ABL-dependent chronic myeloid leukemia. *Oncotarget*, 9(54), 30385-30418. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.25752>
- Sistema Público Nacional de Salud de Venezuela. (2020). *Lista de Básica Nacional de Medicamentos Esenciales (LBNME)*.
- Tang, G. y Liu, L. y Wang, X. y Pan, Z. (2019). Discovery of 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives as selective covalent irreversible inhibitors of interleukin-2-inducible T-cell kinase (Itk). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 173, 167-183. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.055>
- Todoric-Zivanovic, B. y Strnad, M. y Stamatovic, D. y Tukic, L. y Krtolica, K. y Tatomirovic, Z. y Djordjevic, V. y Bogdanovic, A. y Jankovic, G. y Magic, Z. (2011). *Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Serbian patients with chronic myeloid leukemia - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674858/>

- Tong, Y. Q. y Zhao, Z. J. y Liu, B. y Bao, A. Y. y Zheng, H. Y. y Gu, J. y Xia, Y. y McGrath, M. y Dovat, S. y Song, C. H. y Li, Y. (2018). New rapid method to detect BCR-ABL fusion genes with multiplex RT-qPCR in one-tube at a time. *Leukemia Research*, 69, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.04.001>
- Udomsakdi-Auewarakul, C. y Pratya, Y. y Boonmoh, S. y Vatanavicharn, S. (2000). *Detection of molecular variants of BCR-ABL gene in bone marrow and blood of patients with chronic myeloid leukemia by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)* - *PubMed*. <https://bit.ly/3gZHkl4>
- Ujjan, I. y Ali Akhund, A. y Mannan Baig, A. y Nizamani, G. S. (2015). The cytogenetic and molecular analysis of chronic myeloid leukemia in a tertiary care hospital of Sindh, Pakistan. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, 2(3). <https://doi.org/10.15761/icst.1000133>
- Vasconcelos, A. P. y Azevedo, I. F. y Melo, F. C. B. C. y Neves, W. B. y Azevedo, A. C. A. C. y Melo, R. A. M. (2017). BCR-ABL1 transcript types showed distinct laboratory characteristics in patients with chronic myeloid leukemia. *Genetics and Molecular Research*, 16(2). <https://doi.org/10.4238/gmr16029541>
- Verschraegen, C. F. y Kantarjian, H. M. y Hirsch-Ginsberg, C. y Lee, M. S. y O'Brien, S. y Rios, M. B. y Stass, S. A. y Keating, M. y Talpaz, M. (1995). The breakpoint cluster region site in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Clinical, laboratory, and prognostic correlations. *Cancer*, 76(6), 992-997. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950915\)76:6<992::AID-CNCR2820760612>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950915)76:6<992::AID-CNCR2820760612>3.0.CO;2-L)
- Waller, C. F. (2018). Imatinib Mesylate. En *Recent Results in Cancer Research* (Vol. 212, pp. 1-27). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91439-8_1
- Wei, G. y Rafiyath, S. y Liu, D. (2010). First-line treatment for chronic myeloid leukemia: Dasatinib, nilotinib, or imatinib. *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 3). <https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-47>
- WHO. (2021). *Model list of essential medicines*. 22nd.
- Zambrano, A. K. y Gaviria, A. y Cobos-Navarrete, S. y Gruezo, C. y Rodríguez-Pollit, C. y Armendáriz-Castillo, I. y García-Cárdenas, J. M. y Guerrero, S. y López-Cortés, A. y Leone, P. E. y Pérez-Villa, A. y Guevara-Ramírez, P. y Yumiceba, V. y Fiallos, G. y Vela, M. y Paz-y-Miño, C. (2019). The three-hybrid genetic composition of an Ecuadorian population using AIMs-InDels compared with autosomes, mitochondrial DNA and Y chromosome data. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45723-w>
- Zeng, P. y Schmaier, A. (2020). Ponatinib and other CML tyrosine kinase inhibitors in thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Número 18, pp. 1-16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21186556>