



Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades, DIPRECE
División de Planificación Sanitaria, DIPLAS

RESUMEN EJECUTIVO

Guía de Práctica Clínica Leucemia Crónica en personas de 15 años y más 2018



VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica de Leucemia Crónica en personas de 15 años y más 2018 en: <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/>

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA AGUDA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS. SANTIAGO: MINSAL.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
<p>T1. Personas mayores de 15 años con leucemia linfática crónica sin delección de 17p que se encuentran aptos para recibir quimioterapia, el Ministerio de Salud RECOMIENDA el uso de rituximab en adición a fludarabina + ciclofosfamida por sobre fludarabina + ciclofosfamida sola.</p>	<p>FUERTE</p>	<p>MODERADA</p> <p>⊕ ⊕ ⊕ ○</p>
<p>T2. En personas mayores de 15 años con leucemia mieloide crónica, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar dasatinib, nilotinib o imatinib dependiendo de las condiciones clínicas de cada persona.</p> <p><i>Comentarios del Panel de Expertos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>La elección de cada terapia depende de las condiciones clínicas y el objetivo del tratamiento en cada persona.</i> - <i>Considerar los siguientes instrumentos:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Estimación de expectativa de vida ○ Evaluación de tolerancia a tratamiento ○ Intervenciones para mejorar desenlaces ○ Funcionalidad (<i>performance status</i>) ○ Valoración mental ○ Red de apoyo 	<p>CONDICIONAL</p>	<p>MUY BAJA</p> <p>⊕ ○ ○ ○ ○</p>
<p>T3. En personas con leucemia crónica, el Ministerio de Salud SUGIERE una evaluación estandarizada del riesgo de cada paciente para decidir inicio de quimioterapia por sobre una evaluación clínica no estructurada.</p> <p><i>Comentarios del Panel de Expertos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>En mayores de 60 años la decisión de inicio de quimioterapia no debiera basarse solo en la edad del paciente, sino considerar el estado funcional de cada persona</i> - <i>Si bien ninguna escala puede predecir con precisión el comportamiento del paciente frente al tratamiento, una evaluación estandarizada puede servir para aconsejar mejor a los pacientes y guiar la toma de decisiones, administrar mejor los recursos y disminuir eventuales inequidades en el acceso al tratamiento.</i> - <i>Los siguientes instrumentos pueden ser de ayuda para tomar la decisión de iniciar o no quimioterapia en pacientes con leucemia crónica:</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Estimación de expectativa de vida ● Evaluación de tolerancia a tratamiento ● Intervenciones para mejorar desenlaces ● Funcionalidad (<i>performance status</i>) ● Valoración mental ● Red de apoyo 	<p>CONDICIONAL</p>	<p>MUY BAJA</p> <p>⊕ ○ ○ ○ ○</p>

T4. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica que no se encuentran aptos para recibir una quimioterapia agresiva, el Ministerio de Salud SUGIERE usar rituximab en adición a clorambucil por sobre clorambucil solo.	CONDICIONAL	MODERADA ⊕⊕⊕○
T5. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica "Unfit" que no se encuentran aptos para recibir una quimioterapia agresiva, el Ministerio de Salud SUGIERE usar rituximab en adición a bendamustina por sobre solo bendamustina.	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕○○○
T6. En personas mayores de 15 años con Leucemia Mieloide Crónica refractarios a inhibidores de la tirosina quinasa de primera y segunda línea sin mutación T315I, el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar Bosutinib por sobre no utilizarlo.	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕○○○
T7. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica con delección de 17 p el Ministerio de Salud SUGIERE el uso de Ibrutinib por sobre Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR)	CONDICIONAL	MODERADA ⊕⊕⊕○
T8. En personas con Leucemia Mieloide crónica en crisis blástica el Ministerio de Salud SUGIERE la adición de Dasatinib a la quimioterapia convencional por sobre solo quimioterapia convencional sola.	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕○○○

Las recomendaciones fueron formuladas durante el año 2018 utilizando el sistema GRADE.

Contenido

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA	3
1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD.....	6
LEUCEMIA MIELODE CRÓNICA	6
DEFINICIÓN	6
ETIOPATOGENIA	6
FACTORES DE RIESGO (1)	6
ESTADIFICACIÓN (1)	6
LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.....	7
DEFINICIÓN	7
ETIOPATOGENIA	7
FACTORES DE RIESGO (4)	7
ESTADIFICACIÓN	7
PRESENTACIÓN CLÍNICA	8
CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	8
2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	10
3. MÉTODOS.....	10
Elaboración de recomendaciones	11
4. CÓMO INTERPRETAR las recomendaciones	12
Grado de la recomendación	12
Certeza de la evidencia.....	13
5. EQUIPO elaborador	14
Referencias.....	16

1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

Los leucocitos malignos proceden de células mieloides o de células linfoides. Las proliferaciones malignas de células mieloides derivan de las células de la médula ósea y se manifiestan por síndromes mielodisplásicos, enfermedades proliferativas crónicas o leucemias mieloblásticas agudas. En cambio, los linfocitos malignos pueden surgir en cualquier compartimento que contenga células linfoides. La clasificación de la OMS se basa en criterios morfológicos convencionales, la citogenética, las anomalías moleculares y el inmunofenotipo (1).

LEUCEMIA MIELODE CRÓNICA

DEFINICIÓN

Las leucemias crónicas (LC) son neoplasias malignas de las líneas mieloides o linfoides que históricamente, se han caracterizado por tener una evolución indolente cuando se comparan con sus homólogas agudas. Aunque la naturaleza indolente de estas enfermedades conlleva una mediana de supervivencia relativamente prolongada en comparación con otras neoplasias malignas, las LC no se han considerado normalmente curables, salvo en algunos casos de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (2).

ETIOPATOGENIA

La leucemia mielode crónica (LMC) fue la primera enfermedad en la se relacionó una anomalía cromosómica con la patogenia de una enfermedad: el cromosoma 22 acortado, denominado cromosoma Filadelfia (*Ph*). En la LMC el gen de fusión BCR-ABL es secundario a esta traslocación recíproca t(9:22). Este gen da origen a una proteína con actividad tirosina quinasa constitutiva generando señales no reguladas de proliferación celular e inhibición de la apoptosis. Otros genes involucrados son; CSF3R, SETBP1 (3).

FACTORES DE RIESGO (1)

- No se ha observado relación alguna con gemelos monocigóticos, grupos étnicos o situación económica.
- Aumento de incidencia en supervivientes de desastres nucleares (Hiroshima, Nagasaki, Chernobyl).
- En radiólogos y en pacientes tratados con radiación en la columna.
- Exposición a benceno.

ESTADIFICACIÓN (1)

Fase crónica: leucocitosis llamativa, blastos menos del 10% de los leucocitos. En biopsia de médula ósea se observa hiperplasia importante con borramiento del espacio medular por expansión de células mieloides y sus precursores, megacariocitos con rasgos anormales y aumento del número de macrófagos.

Fase acelerada: 10 -20% de blastos en sangre, más de 20% de basófilos en sangre, trombocitosis o trombopenia persistente, esplenomegalia, número creciente de leucocitos.

Fase blástica: 20% de blastos en médula como mínimo, proliferación extramedular de blastos, acumulo de blastos en médula ósea. Esta fase habla de mal pronóstico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En general se diagnóstica en forma accidental. Se manifiesta con síntomas de anemia y esplenomegalia simultáneamente; cansancio, saciedad precoz, sensación de plenitud abdominal, pérdida de peso, hemorragias y hematomas en fases avanzadas (2).

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

DEFINICIÓN

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo clonal caracterizado por la acumulación de linfocitos B neoplásicos, funcionalmente incompetentes, en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos (2).

ETIOPATOGENIA

En la LLC, el 50% de los pacientes tienen una IgVH mutada (M-IgVH), indicativa de un linfocito B posterior al centro germinal. Otro hallazgo corresponde a la sobreexpresión de la src tirosina quinasa ZAP-70 en linfocitos B, la cual es normalmente expresada solo en linfocitos T y *Natural Killer*. Ambas mutaciones son factores pronósticos favorables y cuando no están presentes habla de mal pronóstico (2).

FACTORES DE RIESGO (4)

- Agente naranja usado en la guerra
- Radiaciones ionizantes
- Infecciones virales

ESTADIFICACIÓN

Dos sistemas de estadificación clínica son ampliamente utilizados para dividir pacientes con LLC en tres grupos pronósticos amplios. El sistema de estadificación Rai (Tabla A) se usa más comúnmente en los Estados Unidos, mientras que la clasificación de Binet (Tabla B) es más comúnmente utilizado en Europa. Cada sistema reconoce la importancia de la función medular y definir la enfermedad en etapa avanzada o de alto riesgo por la presencia de anemia marcada o trombocitopenia (4).

Tabla A. Sistema Rai

Grupo de Riesgo	Características clínicas	Expectativa media de vida
Riesgo bajo (Rai 0/I)	Linfocitosis sin citopenia, linfadenopatía o esplenomegalia	13 años
Riesgo intermedio (Rai II)	Linfocitosis, linfadenopatía y/o esplenomegalia, pero sin citopenia	8 años
Riesgo alto (Rai III/IV)	Linfocitosis and citopenia (hemoglobina menor a 11 g/dl o plaquetas menor a 100.000 células/ul)	2 años

Tabla B. Sistema Binet

Grupo de Riesgo	Características clínicas	Expectativa media de vida
Riesgo bajo (Binet A)	Menos de tres sitios palpables como linfonodos, sin citopenia	13 años
Riesgo intermedio (Binet B)	Tres o más sitios palpables como linfonodos, sin citopenia	8 años
Riesgo alto (Binet C)	Citopenia (hemoglobina menor a 10g/dl o plaquetas menos de 100.000 células/ul)	2 años

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos y el hemograma completo de rutina muestra linfocitosis, mientras que algunos manifiestan fatiga extrema o síntomas B. Otros presentan adenopatías indoloras, anemia, trombocitopenia e infecciones.

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

En el año 2018 se reportaron 437.033 casos nuevos de leucemia en todo el mundo. La tasa de incidencia cruda alcanzó a 5,7 por 100.000 habitantes y la tasa de incidencia ajustada a 5,2 por 100.000 habitantes.

Respecto a la mortalidad, la leucemia contribuyó con 309.006 defunciones en ambos sexos durante el mismo año, cifra que representa el 3,2 % del total de muertes por enfermedades neoplásicas. La tasa de mortalidad cruda se estimó en 4,0 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad ajustada en 3,5 por 100.000 habitantes (5).

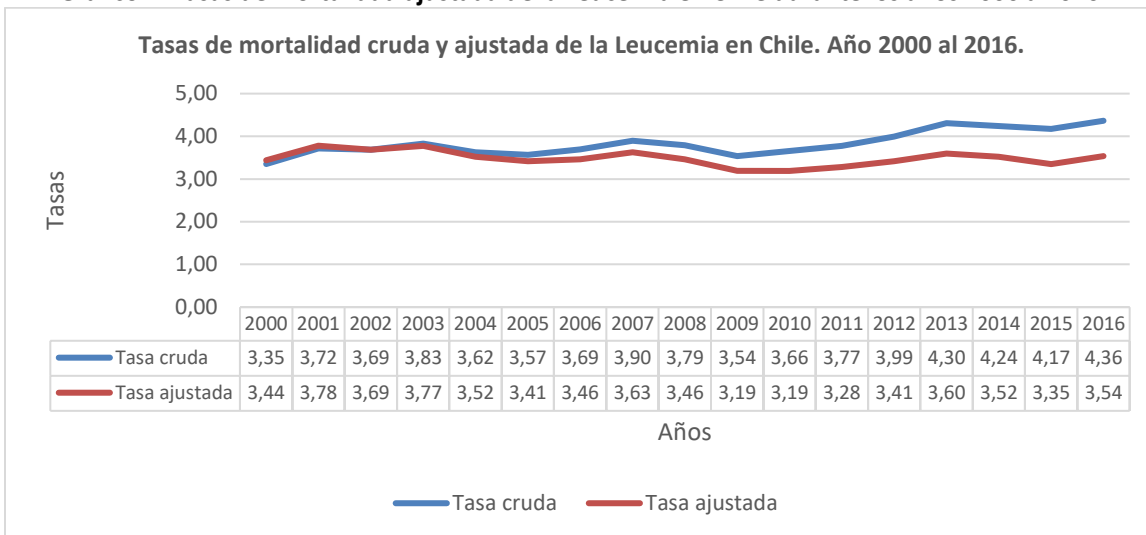
En Chile, la incidencia estimada para el período 2003-2007 en ambos sexos asciende a 877 casos nuevos de leucemia al año. Sin embargo, la tasa de incidencia cruda y ajustada es superior en hombres, calculándose en 6,1 por 100.000 habitantes y 6,5 por 100.000 habitantes, respectivamente.

En hombres, las tres mayores tasas de incidencias ajustada del país se concentran en las regiones de Magallanes (8,0 por 100.000 hombres), Biobío y Metropolitana (7,0 por 100.000 hombres); en tanto que en mujeres proceden de la Región de la Araucanía (5,54 por 100.000 mujeres), Biobío (5,33 por 100.000 mujeres) y los Ríos (5,3 por 100.000 mujeres) (6).

Respecto a la mortalidad, el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) reportó 794 muertes como consecuencia de la leucemia durante el año 2016. La tasa de mortalidad cruda estimada asciende a 4,36 por 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad ajustada a 3,54 por 100.000 habitantes.

La evolución de la tasa de mortalidad ajustada entre los años 2000 a 2016 en el país, muestra un modesto incremento de 3,44 a 3,54 por 100.000 habitantes (7), como muestra el gráfico 1.

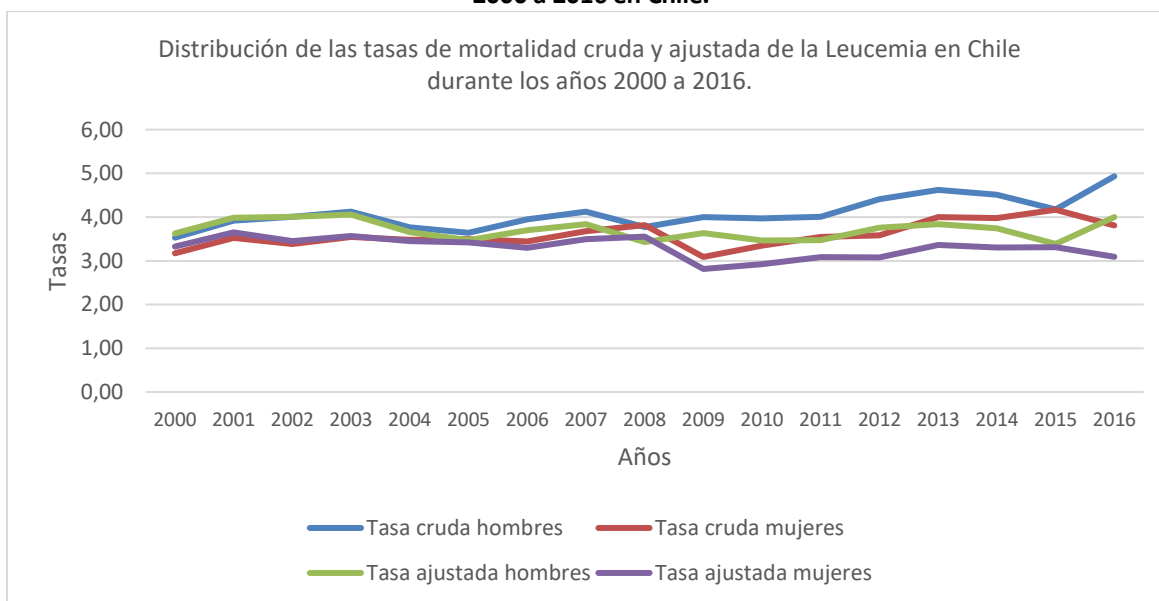
Gráfico 1. Tasas de mortalidad ajustada de la Leucemia en Chile durante los años 2000 a 2016.



Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

En los últimos 16 años, tanto las tasas de mortalidad cruda como las ajustadas han sido superiores en varones, como se observa en el gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución por sexo de las tasas de mortalidad cruda y ajustada de la Leucemia entre los años 2000 a 2016 en Chile.

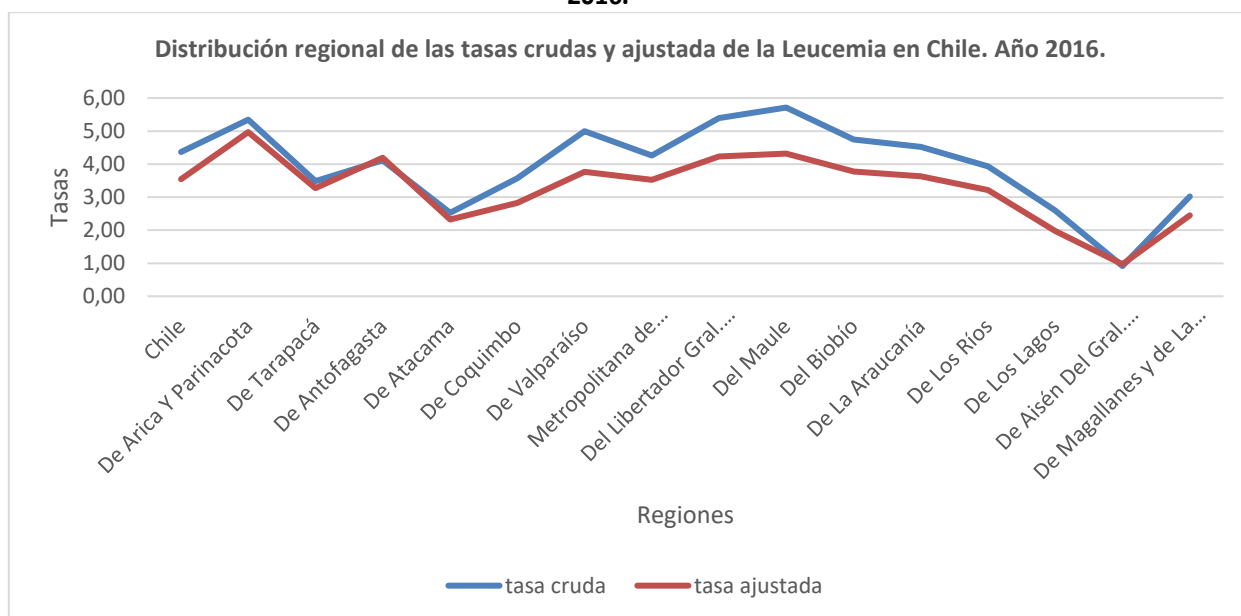


Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

Respecto a la distribución regional de la mortalidad, las mayores tasas de mortalidad ajustada de la leucemia se concentran en la Región de Arica (4,97 por 100.000 habitantes) y Antofagasta (4,19 por 100.000

habitantes), como muestra el gráfico 3.

Gráfico 2. Distribución de las tasas de mortalidad cruda y ajustada de la Leucemia en Chile durante el año 2016.



Fuente: Elaboración propia en base a Serie de tumores malignos del DEIS 2000-2016.

2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo General: Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas de 15 años y más con Leucemia crónica.

Tipo de pacientes y escenario clínico: Personas de 15 años y más con Leucemia crónica que reciben atención en el nivel secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

Usuarios de la Guía: Todos los profesionales de salud con responsabilidades en personas de 15 años y más con Leucemia crónica: especialistas en hematología de adulto, enfermeras, psicólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, trabajadores sociales, entre otros.

3. MÉTODOS

Para la elaboración de esta guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un coordinador temático de la guía; asesores metodológicos; responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un panel de expertos compuesto por clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, pacientes.

- ▶ Ver más detalle en [Equipo Elaborador y declaración de potenciales conflicto de intereses - Guía 2018](#)

Para la actualización de la GPC Leucemia crónica en personas de 15 años y más, se realizó una revisión de vigencia de recomendaciones claves de la GPC Leucemia en personas de 15 años y más del 2013, con el objetivo de identificar las recomendaciones que proponen una acción concreta y que, según la experiencia clínica y el conocimiento de la evidencia actualmente disponible de los miembros del equipo elaborador de la guía (grupo de profesionales convocados), son prácticas que producen más beneficio que daño en la población y no están en desuso.

Tabla N° 1: Recomendaciones vigente al 2018, de la GPC “Leucemia en Personas de 15 años y más” del año 2013.

Sospechar leucemia crónica ante paciente con leucocitosis no explicada por cuadro infeccioso, o esplenomegalia asintomática.

- ▶ Ver más detalle en [Informe de Vigencia de Recomendaciones de la Guía Anterior 2013](#)

Posteriormente se realizó la **Definición y Priorización de las Preguntas para la actualización**. El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. Luego de un proceso de evaluación se definió que para la presente actualización se responderían las siguientes preguntas:

1. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica sin delección de 17 p ¿Se debe utilizar Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) en comparación a Fludarabina con Ciclofosfamida (FC)?
2. En personas mayores de 15 años con Leucemia Mieloide Crónica ¿Se debe utilizar Dasatinib o Nilotinib en comparación a Imatinib?
3. En personas mayores de 60 años con leucemia crónica ¿Se debe realizar evaluación estandarizada para determinar tratamiento con quimioterapia en comparación a realizar evaluación clínica no estandarizada (basada en edad)?
4. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica “Unfit” ¿Se debe utilizar Rituximab-Clorambucil en comparación a Clorambucil?
5. En personas mayores de 15 años Leucemia Linfática Crónica (LLC) “Unfit” ¿Se debe utilizar Rituximab más Bendamustina en comparación a Bendamustina?
6. En personas mayores de 15 años con Leucemia Mieloide Crónica refractario a inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) a primera y segunda línea sin mutación T315I ¿Se debe utilizar Bosutinib en comparación a no usar Bosutinib?
7. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica con delección de 17 p ¿Se debe utilizar Ibrutinib en comparación a utilizar Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR)?
8. En personas mayores de 15 años con Leucemia Mieloide Crónica en transformación a crisis blástica ¿Se debe utilizar quimioterapia más un inhibidor de la tirosina quinasa denominado Dasatinib en comparación a quimioterapia sin Dasatinib?

- ▶ Ver más detalle en [Informe de Priorización de preguntas - Guía 2018](#)

Elaboración de recomendaciones

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE)¹. Luego de seleccionadas las

¹ Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Dec

preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia. Se utilizaron 4 estrategias de **búsqueda y síntesis de evidencia** en función de los resultados u outcomes buscados, a saber:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: La síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

▶ Ver más detalle en [Recomendaciones GRADE](#)

Tras generar la búsqueda y síntesis de evidencia, el equipo elaborador **formuló las recomendaciones** considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Las recomendaciones fueron formuladas entre los meses de Octubre a Diciembre de 2018.

Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta Guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas.

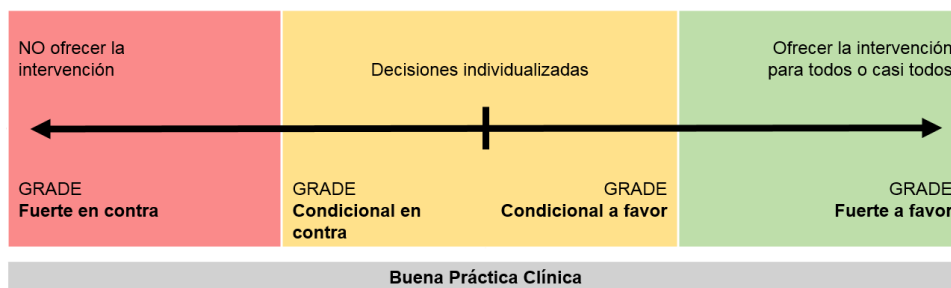
▶ Para mayor detalle consultar [Guía de Práctica Clínica Leucemia crónica en personas de 15 años y más 2018” completa.](#)

4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

Grado de la recomendación

Las recomendaciones están estructuradas en base a una intervención y una comparación, la intervención es por lo general una intervención innovadora, mientras que la comparación es una intervención que está incorporada en la práctica clínica habitual. Las recomendaciones son clasificadas en recomendaciones fuertes y condicionales, a favor o en contra de la intervención.



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

FUERTE: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en **TODOS O EN CASI TODOS LOS CASOS**. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es

necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicación. Esta recomendación puede ser **Fuerte a Favor** o **Fuerte en Contra** de la intervención.

CONDICIONAL: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la MAYORÍA de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Esta recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Son recomendaciones relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud. Cuando estas recomendaciones son útiles, no es necesario evaluar la certeza de la evidencia o calificar la fortaleza, y se basarán en la experiencia del panel de expertos.

Estas recomendaciones estarán indicadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⊕⊕⊕○	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja ⊕⊕○○	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⊕○○○	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

El sistema GRADE considera de certeza alta los ensayos controlados aleatorizados y de baja certeza los estudios observacionales. Hay factores que pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia inicial establecida a partir del diseño de los estudios:

- a) **Los estudios clínicos aleatorizados bajan la certeza de la evidencia** si existen limitaciones en el diseño y ejecución del estudio, inconsistencia de los resultados, incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa, imprecisión, y sesgo de publicación o notificación.
- b) **Los estudios observacionales pueden subir en certeza de la evidencia** si existe asociación fuerte, existencia de gradiente dosis-respuesta, y sesgo residual actuando en dirección contraria.

Ver más detalle en [Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica](#).

5. EQUIPO ELABORADOR

El equipo elaborador que ha participado de la presente actualización es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

Natalia Aranguiz	Coordinador Clínico Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología. Hospital Gustavo Fricke
Juvenal Ríos Leal	Coordinador Temático Médico Cirujano. PhD en Biología Celular y Molecular. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.
Maria José Arce	Coordinador Temático Nutricionista, Mg. en Salud Pública. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Tumores. Ministerio de Salud.
Cecilia Muñoz Cerda	Coordinadora Metodológica Médico Cirujano, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Ministerio de Salud.

Panel de expertos

Alejandra Barahona	Químico Farmacéutico. Hospital del Salvador.
Claudia Schramm	Químico Farmacéutico. Hospital Regional de Valdivia.
Soledad Undurraga	Médico Cirujano, Especialista en Hematología. Asesora del Programa de Neoplasias Hematológicas, Ministerio de Salud.
Luis Leyton	Bioquímico. Hospital Regional de Valdivia.
Alejandro Majlis	Médico Cirujano, Especialista en Hematología y Trasplantología. Hospital El Salvador.
Ximena Valladares	Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología. Hospital El Salvador
Christopher Tabilo	Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Hematología y Oncología Médica. Instituto Nacional del Tórax
Virginia Monardes	Bioquímico. Jefe del Laboratorio de Biología Molecular. Hospital El Salvador.
Nadia Vásquez	Tecnólogo Médico. Hospital Regional de Valdivia.
Fanny Sepúlveda	Enfermera. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.

Asesor metodológico

Ignacio Neumann Burotto	GRADE working group. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Universidad Católica de Chile.
--------------------------------	--

Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

Epistemonikos Foundation ¹	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Centro de evidencia UC ¹	Gabriel Rada Giacaman; Gonzalo Bravo Soto; Macarena Morel Marambio; Roció Bravo; Maria Francisca Verdugo y Luis Ortiz Muñoz. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Cecilia Muñoz Cerda ²	Elaboración de búsqueda y síntesis de evidencias de valores y preferencias de los pacientes.
Patricia Cerda Jimenez ²	Elaboración de informes de costos en Chile de las intervenciones.
Felipe Vera Chandia	Elaboración de búsqueda y síntesis de evidencias de costo-efectividad.

1 La búsqueda de evidencia fueron externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.

2 Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud.

3 Departamento de Plan de Beneficios. División de Planificación Institucional. Fondo Nacional de Salud.

6. REFERENCIAS

1. Rubin, E. *Rubin patología estructural : fundamentos clinicopatológicos en medicina*. (McGraw Hill, 2006).
2. Govidan R y Morgenstren D. *Manual Washington de Oncología*. (2016).
3. Apperley, J. F. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)* **385**, 1447–59 (2015).
4. Kipps, T. J. *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, 16096 (2017).
5. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. (Accessed: 11th January 2019)
6. Ministerio de Salud. *Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2003*. (2003).
7. Series y Gráficos de Mortalidad - DEIS. Available at: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>. (Accessed: 11th January 2019)