

Utilización de Recursos Sanitarios para tratar la Leucemia Mieloide Crónica en Argentina

Los resultados de una reunión de consenso de especialistas en hematología

Graciela Alfonso¹, Alfredo Basso², Eduardo Bullorsky³,
Juan José García⁴, Valentín Labanca⁵, Ilena López⁶,
Mónica Maidana⁷ y Santiago Pavlosky⁸

¹Servicio de Hematología, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires; ²Jefe del Departamento de Hematología y Trasplante de Médula ósea del Sanatorio Parque de Rosario, Rosario; ³Jefe del Servicio de Hematología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires; ⁴Jefe del Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba; ⁵Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza; ⁶Centro de Oncohematología y Medicina Paliativa "Aliviar", San Miguel de Tucumán, Tucumán; ⁷Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb, Ciudad de Buenos Aires; ⁸FUNDALEU, Centro de Internación e Investigación Clínica Angélica Ocampo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia a: Dra. Mónica Maidana, Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb Argentina, Monroe 801 (C1428BKC), Buenos Aires, Argentina.
e-mail: monica.maidana@bms.com



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 35-42
Mayo-Agosto, 2008

Resumen

Un grupo de 7 hematólogos argentinos con reconocida experiencia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, participó de una reunión de consenso realizada en julio de 2007, con el fin de precisar la utilización de recursos sanitarios en el manejo de dicha enfermedad, en el país. Mediante la aplicación de la técnica Delphi modificada se obtuvo elevado grado de acuerdo entre los especialistas, quienes expresaron la situación real de la práctica clínica en las diferentes regiones y ámbitos de atención, en los cuales se desempeñan. Resultaron evidentes la importante adhesión a los lineamientos terapéuticos recomendados a nivel internacional, así como la optimización de los recursos de atención de la salud disponibles. Esta información, complementada con estudios farmacoeconómicos adicionales, puede resultar de utilidad para definir planes futuros de asistencia sanitaria integrales, que permitan a los enfermos con LMC acceder a las opciones más ventajosas desde el punto de vista clínico y de la relación costo-efectividad, de modo de mejorar no sólo la tasa de supervivencia sino también su calidad de vida.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, recursos sanitarios, tratamiento, consenso, técnica Delphi.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno de las células madre hematopoyéticas, caracterizado por la proliferación excesiva de células de la línea mieloide y, desde el punto de vista citogenético, la presencia del cromosoma Philadelphia; esta alte-

ración genética es resultado de una translocación que afecta los cromosomas 9 y 22, en la región de los genes *BCR-ABL*, los cuales codifican proteínas tirosina cinasas responsables de la disfunción de la mielopoyesis. El curso de esta afección generalmente incluye un período de meses o años (fase crónica), durante el cual los síntomas están ausentes o son escasos, seguido en algún momento de manifestaciones clínicas y hematológicas características (fase acelerada), en cuyo transcurso se produce aceleración de la proliferación celular, expresión de cambios genéticos adicionales y adquisición de resistencia a la apoptosis (fase o crisis blástica); en caso de no mediar tratamiento, el enfermo fallece. Acorde con los datos de mortalidad por todas las causas, las leucemias y los linfomas no Hodgkin se encuentran entre las 10 más frecuentes, en el mundo¹.

No obstante, la carencia de registros de tumores que permitan calcular su verdadera incidencia ha impulsado la iniciativa GLOBOCAN 2000 sobre la Incidencia, Mortalidad y Prevalencia², a través de la cual la OMS se ha propuesto mantener un registro confiable de la repercusión del cáncer en todas las regiones del mundo. En atención a la falta de información sistematizada y continua sobre la incidencia de los trastornos mieloproliferativos en Argentina, el Grupo Hematológico del Sur, integrado por los médicos hematólogos que ejercen su especialidad en la zona ubicada por debajo del paralelo 37, elaboró un

plan de notificación del diagnóstico de dichas afecciones. Acorde con los datos obtenidos entre 1988 y 2002³, hubo 675 nuevos casos de leucemia en el área de trabajo del Grupo, 283 de los cuales correspondieron a las leucemias crónicas; se halló incidencia general de los trastornos mieloproliferativos de 1,34 y predominio entre los varones.

En los últimos años, los avances realizados en la caracterización de las células leucémicas y su biología molecular⁴ han permitido disponer de nuevos fármacos dirigidos a objetivos específicos (como las proteínas mutadas de tirosina cinasas), los cuales junto con el trasplante de médula ósea (TMO), han modificado notoriamente el pronóstico de los pacientes. Según afirman algunos autores, la LMC se ha convertido actualmente en una verdadera enfermedad crónica⁵: antes del advenimiento de los nuevos agentes inhibidores de las tirosina cinasas BCR-ABL, la supervivencia promedio de los enfermos con diagnóstico reciente era de 3 años a 6 años; en la actualidad, aproximadamente el 90% de los pacientes permanece en fase crónica a los 5 años de la detección del trastorno. La incorporación de los agentes inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación es relativamente reciente y plantea la necesidad de definir el momento más oportuno para su indicación; por otra parte, el TMO, aunque potencialmente curativo, implica la exposición a niveles elevados de toxicidad y se asocia con mortalidad considerable. Además, la aparición de efectos tóxicos puede constituir la indicación para sustituir un fármaco de primera elección, aunque habitualmente la inducción de resistencia es la causa principal de tal conducta⁶.

Estos hechos obligan a la comunidad médica a mantener una actitud crítica y alerta respecto del manejo de los pacientes con LMC. Resultan necesidades fundamentales: definir los métodos (modo y frecuencia) para evaluar y monitorizar a los enfermos, precisar los criterios para la toma de decisiones, especialmente sobre el momento oportuno para modificar un régimen de tratamiento, y disponer de datos comparativos acerca de las ventajas y desventajas de los diferentes fármacos, así como de la valoración de la efectividad de las diferentes modalidades terapéuticas en función de los costos. Aunque la adquisición y divulgación de información científica tienen lugar aceleradamente, a menudo los profesionales de atención de la salud deben tomar decisiones en situaciones en las que se carece de tal información. En esa circunstancia, los métodos de consenso son un recurso sumamente útil, válido y productivo.

Las características que definen los métodos de consenso⁷⁻⁹, entre los cuales la técnica Delphi es crecientemente empleada, son: la participación de un

grupo seleccionado de expertos en determinado tema y la realización de varias "rondas" de opinión, en las cuales los participantes responden una serie de cuestionarios de modo anónimo, cuyos resultados son resumidos y entregados nuevamente a los especialistas, hasta la obtención de un grado de acuerdo considerado adecuado. Por lo tanto, son un instrumento muy útil para identificar incertidumbres y necesidades habituales en la práctica clínica, priorizar aspectos que requieren investigación adicional y valorar la utilización de recursos sanitarios, entre otros. En relación con la LMC, las técnicas de consenso se han utilizado previamente con éxito para validar la utilidad de clasificaciones de pronóstico de los pacientes, así como de los criterios de respuesta a la terapia, para elaborar recomendaciones y algoritmos de tratamiento, particularmente respecto de las indicaciones del TMO, para estandarizar la metodología de detección de alteraciones moleculares y genéticas en las células neoplásicas mediante diversas técnicas de laboratorio altamente precisas, para debatir el papel de los fármacos más novedosos, cuya eficacia y seguridad a largo plazo no se conocen suficientemente, en el manejo de los enfermos, etc¹⁰. Sobre la base de tales experiencias, el método Delphi fue el escogido para investigar la utilización de recursos sanitarios para tratar la LMC, en Argentina.

El panel de especialistas fue integrado por 7 médicos hematólogos con reconocida experiencia en el manejo de la enfermedad de interés, y la reunión se llevó a cabo en el mes de julio de 2007. La presente publicación expone los aspectos consensuados en esa oportunidad, los cuales podrían constituir el primer paso para la ulterior adecuación de las pautas terapéuticas a las particularidades de la atención a nivel local o para la definición de políticas sanitarias.

METODOLOGÍA

Básicamente, el método Delphi^{7, 24} es una de las técnicas más utilizadas para obtener consenso entre un grupo de panelistas (especialistas en un área determinada), quienes en rondas sucesivas deben alcanzar un grado de acuerdo aceptable sobre las cuestiones planteadas. En una 1ª ronda se invita a los expertos a expresar sus opiniones sobre un asunto particular o se realiza una búsqueda sistemática de información y, sobre la base de esos datos se elaboran cuestionarios o afirmaciones. En la 2ª ronda, los panelistas califican su grado de acuerdo con cada uno de los enunciados, generalmente mediante una escala numérica. El análisis de las respuestas (con medidas estadísticas de promedio y dispersión) permite examinar la concordancia entre los especialistas, y tales

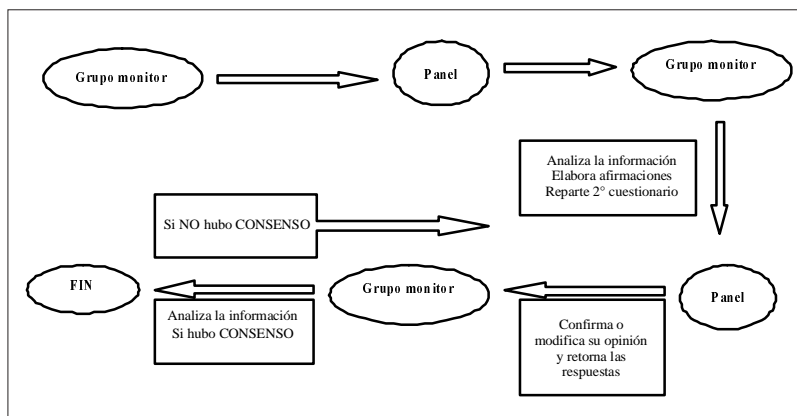


Fig. 1. Etapas de consenso según la técnica Delphi

resultados son presentados nuevamente a ellos, para modificar o ratificar su opinión, libremente. Este proceso puede continuar hasta que se logra un grado suficiente de acuerdo que ofrezca claridad y síntesis sobre el tema tratado (Fig. 1).

Objetivo de la presente reunión de consenso

Conocer y consensuar la experiencia, las expectativas y las previsiones de un grupo seleccionado de especialistas en hematología, acerca del uso de recursos sanitarios para el tratamiento de la LMC, incluido el manejo de los eventos adversos relacionados con éste, en Argentina.

Composición del panel de especialistas

El grupo de especialistas fue integrado por 7 hematólogos con reconocida experiencia clínica y científica en el manejo de la enfermedad de interés. Se seleccionaron profesionales de ambos géneros, quienes se desempeñan en diferentes regiones del país (Buenos Aires [Haedo y Pilar], Capital Federal, Córdoba, Mendoza, Rosario y Tucumán), tanto en el sector de la atención sanitaria pública como privada, con el fin de reflejar la diversidad presente en la práctica clínica actual.

Proceso

La reunión tuvo lugar el 31 de julio de 2007, y contó con 2 rondas de consulta.

Sobre la base de una revisión bibliográfica previa acerca de la LMC y su tratamiento, se elaboró un cuestionario inicial de 275 elementos, ordenados en tablas, acorde las diferentes fases de la LMC: crónica (FC), acelerada (FA) y blástica (FB), subdivididas

a su vez según la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento.

Durante la primera ronda del ejercicio, se solicitó a los participantes que vertieran su opinión respecto de las cuestiones presentadas. Una vez analizadas las respuestas, se elaboró un segundo cuestionario, formulado como afirmaciones basadas en las opiniones de los profesionales.

Durante la segunda ronda de consulta, cada especialista calificó su grado de acuerdo con dichos enunciados, según una escala ordinal de 9 puntos, en la cual los valores 1 a 3 indicaron desacuerdo o desconfianza respecto de la probabilidad de una aseveración, las puntuaciones entre 4 y 6 correspondieron a indiferencia o inseguridad sobre lo afirmado, y aquellas entre 7 y 9 indicaron acuerdo o adhesión con el enunciado. Cada cuestionario incluyó, además, un apartado de comentarios, donde los participantes podían ratificar o modificar la respuesta a los temas considerados.

Las respuestas se agruparon y se analizaron con una medida de promedio, la mediana, que se consideró como el mejor indicador para definir el consenso del grupo. De este modo se obtuvo elevado nivel de concordancia respecto del tipo y la cantidad de los recursos sanitarios empleados habitualmente en Argentina para tratar la LMC.

RESULTADOS

Luego de dos rondas de consulta, se obtuvo un grado de acuerdo importante para el 100% de las preguntas. En las Tablas 1 a 3 se resumen los resultados analizados, y se destacan en negrita los ítems para los cuales hubo nivel de consenso de 8 o 9 puntos.

En relación con el empleo de los recursos sanitarios generales (Tabla I), las respuestas indicaron la

optimización del número de consultas con el médico clínico y los días de internación de los enfermos con LMC en fase crónica, pero podría argumentarse que la internación por 48 horas podría reducir la cantidad de consultas al especialista (ya que podría confirmarse el diagnóstico e iniciarse el tratamiento).

Hubo acuerdo considerable respecto de la prescripción de exámenes complementarios de laboratorio, incluida la biopsia y aspiración de médula ósea, hecho que reflejó la adhesión a las recomendaciones internacionales. El mayor número de radiografías solicitadas a los pacientes en las fases avanzadas de la leucemia probablemente se relacione con la frecuencia de infecciones oportunistas debido al uso de quimioterapia intensiva. De modo similar, la cantidad de tomografías computarizadas y biopsias de M.O. indicadas a los enfermos es razonable para las distintas fases de la LMC.

Respecto de la utilización de recursos más específicos para el manejo de la enfermedad (Tabla II), se observa falta de concordancia entre la solicitud de biopsias por aspiración de médula ósea y de estudios citogenéticos, que suele realizarse en forma conjunta; las guías internacionales de tratamiento aconsejan efectuar 3 exámenes citogenéticos a los pacientes en fase crónica, durante el primer año de terapia, lo cual no es habitual en nuestro medio. El uso de factores de estimulación del crecimiento de colonias resulta razonable. Dado que el trasplante es un recurso terapéutico útil para los individuos jóvenes, es adecuado evaluar la compatibilidad de los antígenos HLA de todos los afectados.

Habitualmente, los pacientes en fases avanzadas de la leucemia requieren mayor número de transfusiones de sangre y plaquetas. En dichas fases, aumenta el número de consultas a los médicos y de días de internación, ya sea para cuidados paliativos o para recibir TMO. Los 40 días a 50 días, en promedio, que permanecen internados los individuos a quienes se realiza un trasplante incluyen 8 días de quimioterapia mielosupresora, 20 días para la recuperación de la hematopoyesis, y otros 20, para tratamiento de infecciones oportunistas (causadas por citomegalovirus, neumonías, diarrea, afecciones cutáneas, etc.)

Por último, la Tabla III presenta los recursos destinados a resolver los 11 eventos adversos (EA) más frecuentes en la población con LMC. En conjunto, el requerimiento de prácticas es bajo y está a cargo del médico especialista.

El derrame pleural, las hemorragias y la fiebre con neutropenia son las causas más habituales de internación debido a los EA, generalmente durante 1 semana. También justifican la indicación de radiografías de tórax, mientras que aquella de tomografías computarizadas depende de cada caso individual.

La persistencia de fiebre y neutropenia podría ser indicación de una biopsia por aspiración de médula ósea para descartar la presencia de una crisis blástica, no como medio para evaluar tal EA.

El uso de eritropoyetina puede constituir una alternativa de las transfusiones de sangre.

DISCUSIÓN

En primer lugar, cabe realizar algunos comentarios sobre la metodología de consenso utilizada. Tanto la técnica Delphi original como aquella modificada⁷, seleccionada para este estudio, constituyen instrumentos útiles y válidos para identificar y caracterizar aspectos sobre los cuales existe incertidumbre, tal como ocurre frecuentemente en la práctica clínica, especialmente cuando se carece de información más sistemática o aquella disponible es excesiva o contradictoria.

Una de sus ventajas es que su principal objetivo es determinar el grado de acuerdo entre los especialistas o las personas pertinentes, acerca de temas de complejidad variable, evitando la sobrevaloración o preponderancia de la opinión de cualquier individuo, un sesgo habitual de la toma de decisiones en comités. Además, puede resultar un medio económico, ya que es posible emplear el correo escrito o electrónico para disponer de información de calidad y conocimientos calificados que, combinados y redistribuidos, pueden generar nuevos procesos de pensamiento. Las principales críticas que se han formulado a las técnicas de consenso se relacionan con su aplicación inadecuada, ya sea por falta de justificación de su realización, de los criterios de selección de los participantes o de definición clara del nivel de acuerdo aceptable; otro error habitual es el modo de presentación de los resultados, que no constituyen en sí mismos ninguna respuesta "correcta" a un problema sino que deben interpretarse como punto de partida para elaborar políticas sanitarias, pautas de práctica clínica, de investigación, etc⁷⁻⁹.

Estas cuestiones fueron tenidas en consideración durante la planificación del presente ejercicio.

Los métodos de consenso, incluidas las técnicas Delphi, se han utilizado en numerosas ocasiones en relación con la LMC, entre otros fines para:

- validar la utilidad de sistemas de clasificación de pronóstico y riesgo de los pacientes¹⁰,
- revisar los criterios de respuesta al tratamiento, y adecuar las expectativas a los resultados informados en la literatura, en relación con el uso de los inhibidores de tirosina cinasa^{6, 11, 12},
- elaborar recomendaciones terapéuticas y algoritmos de tratamiento, por parte de importantes sociedades de hematología¹³⁻¹⁵,

- delinear pautas de indicación del TMO a los enfermos con LMC en fase crónica¹⁶, o examinar la experiencia con el trasplante con acondicionamiento de baja intensidad¹⁷,

- estandarizar la metodología de detección de alteraciones moleculares y genéticas en las células neoplásicas mediante citometría de flujo, micromatrices génicas y otras técnicas¹⁸⁻²⁰,

- debatir el papel de otros fármacos novedosos (como los anticuerpos monoclonales) en el manejo de los enfermos e²¹,

- investigar la repercusión de la enfermedad sobre el gasto en atención de la salud^{22, 23}.

Del análisis del ejercicio de consenso descrito en la presente publicación, surgen datos indicativos de la notable adhesión de los médicos hematólogos argentinos a las prácticas recomendadas a nivel internacional, tales como las expresadas en las publicaciones periódicas y los programas de educación de la *American Society of Hematology* y diversas sociedades europeas. Este hecho refleja también el interés de los profesionales en mantener actualizados sus conocimientos sobre la enfermedad, el diagnóstico y los avances en el tratamiento. No obstante, se hallaron algunas divergencias con las pautas internacionales de manejo de la LMC, principalmente en relación con la cantidad de exámenes citogenéticos solicitados a los pacientes en la fase crónica del trastorno, en ocasión de obtenerse las muestras de médula ósea mediante biopsia y/o aspiración. Una explicación posible se relaciona con la disponibilidad y los costos de tales exámenes, que pueden limitar su indicación.

Algunas cuestiones referentes al manejo de los enfermos, tales como la escasa cantidad de días de internación de los individuos con leucemia en FC, en comparación con el número importante de consultas con los especialistas, podrían reflejar la idiosincrasia de los médicos en el país. Una prueba de ello es el elevado grado de acuerdo observado en ese aspecto.

El importante nivel de seguimiento de los pacientes se tradujo en las consultas al médico hematólogo y en la regularidad de los estudios solicitados en cada fase de la leucemia.

También resultó evidente que los especialistas tienen a cargo la toma de decisiones respecto de los EA, algunos de los cuales pueden ser evaluados y tratados por el médico clínico. Indudablemente, la presencia de tales eventos implica el uso de mayor cantidad de recursos, incluidos las consultas, las internaciones, los exámenes complementarios y las transfusiones de sangre.

La evaluación de la realidad de la práctica clínica respecto del manejo de la LMC en Argentina, permite afirmar que la utilización de recursos sanitarios es óptima. Este hecho adquiere gran trascendencia si

se considera la complejidad del manejo del trastorno, que implica la utilización de fármacos y técnicas de costo elevado, no exentos de complicaciones graves.

Aunque en los últimos años han comenzado a realizarse mayor cantidad de estudios farmacoeconómicos referentes a la LMC, particularmente a causa de la posibilidad más difundida de realización del TMO y la prescripción de medicamentos de reciente desarrollo, la cantidad de publicaciones es sumamente escasa²².

Si bien el TMO es el único tratamiento curativo disponible hasta la fecha, su indicación es limitada, se asocia con importante morbilidad y mortalidad, y muchos pacientes requieren medidas terapéuticas adicionales a largo plazo^{6, 16, 24}; por su parte, el interferón alfa ha resultado eficaz, pero su empleo se acompaña frecuentemente de EA y su aplicación genera considerable incomodidad²⁴. Numerosos análisis de tipo costo – eficacia en los que el imatinib fue comparado con otras opciones consideradas previamente de 1ª elección, han concluido que los beneficios obtenidos desde su incorporación a la farmacoterapia han sido radicales²⁵. Algunos autores han afirmado que el costo de dicho inhibidor de tirosina cinasa, en términos de años de vida corregidos según la calidad, es similar al de otros recursos aceptados como la diálisis, con la ventaja de asociarse con menor tasa de mortalidad que el TMO, durante los primeros 8 años de la enfermedad^{26, 27}. Se dispone de datos que indican que el uso de dosis insuficientes de imatinib o su cumplimiento irregular incrementan notablemente los costos de la atención de los enfermos, debido a la mayor frecuencia de infecciones, EA e inducción de resistencia, que requiere la adición de otros agentes o el empleo de alternativas terapéuticas^{28, 29}; por estos motivos, se ha recomendado previamente indicar dosis iniciales elevadas, a fin de obtener respuesta terapéutica más rápida y prolongada²⁶.

Evidencia científica publicada más recientemente ha indicado que el dasatinib, un nuevo inhibidor de tirosina cinasas, es seguro y eficaz para mejorar la tasa de respuesta, tanto citogenética como molecular, y la supervivencia libre de enfermedad, en las personas con LMC en fase crónica que presentan resistencia a imatinib; en tales pacientes, los resultados de un estudio comparativo y randomizado, indicaron clara ventaja del dasatinib sobre el imatinib en altas dosis, en la relación beneficio-riesgo, valorada en términos del tiempo hasta el fracaso de la terapia, una variable compuesta por parámetros de eficacia (falta de respuesta y progresión en cualquier momento) y seguridad (intolerancia y discontinuación del tratamiento)³⁰. Las futuras investigaciones sobre la relación costo-efectividad de esta nueva u otras alternativas terapéuticas deberían tomar en

consideración los gastos indirectos secundarios a la falta de respuesta de la leucemia, y aquellos debidos a la aparición de EA del tratamiento. Finalmente, la ausencia de publicaciones indica la necesidad de valorar la infraestructura, el personal y la actividad de los servicios especializados, por parte de cada país.

Dado que el objetivo de quienes elaboran políticas de atención sanitaria es optimizar los resultados de las intervenciones, resulta fundamental disponer de la información mencionada. Esto es especialmente importante en las regiones donde los recursos socioeconómicos son más limitados.

CONCLUSIÓN

El estudio descrito en esta publicación permitió conocer la utilización de recursos para el tratamiento de la LMC, en Argentina. Hubo elevado grado de acuerdo entre los destacados especialistas que constituyeron el panel del ejercicio de consenso, que reveló utilización óptima de los recursos sanitarios, con algunas particularidades locales. También resultó evidente la notoria adhesión de los profesionales a las recomendaciones internacionales.

No obstante, es ampliamente desconocida la repercusión del tratamiento sobre el presupuesto destinado por los diferentes agentes prestadores de asistencia sanitaria, tanto públicos como privados, para las personas con LMC en sus distintas fases, por lo que se requieren estudios farmacoeconómicos adicionales. Las conclusiones de la presente reunión de consenso son alentadoras y pueden representar la base para la elaboración de planes futuros, que permitan optimizar el uso de todos los recursos disponibles, con el objetivo de obtener mayor eficacia no sólo desde el punto de vista clínico sino también de la relación costo-efectividad, en términos de la cantidad (supervivencia) y calidad de vida de los pacientes con LMC.

SUMMARY

A group of seven Argentine hematologists of reckoned experience in the chronic myeloid leukemia therapy participated of a consent meeting held in July 2007 with the purpose of detailing the use of health resources in the management of such disease in the country. By applying the modified Delphi method it was reached a high degree of agreement among the specialists who expressed the real situation of the clinical practice in the different regions and health care centers where they develop their practices. It resulted evident the important adherence to the therapeutic guidelines recommended at an international level as well as the optimization of the available health care attention resources. This information complemented with additional pharmacoeconomic studies may result useful to define future plans of integral sanitary assistance that allow

patients with CML reach the most convenient options from the clinical point of view and the cost-effective relation in order to improve not only the survival rate but also their quality of life.

Key words: Chronic myeloid leukemia, health resources, treatment, consensus, Delphi technique

REFERENCIAS

1. OPS. Boletín Epidemiológico 20(3) Set 1999
2. GLOBOCAM 2000 – Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Database Wide. <http://www.dep.iarc.fr>.
3. Raña RJ; Grupo Hematológico del Sur. Epidemiología de enfermedades linf y mieloproliferativas en Argentina meridional [Conferencia]. *Hematología* 2003; 7 (2): 35-9
4. Hunter T. Treatment for chronic myelogenous leukemia: the long road to imatinib. *J Clin Invest* 2007; 117 (8): 2036-43.
5. Frame D. New strategies in controlling drug resistance. *J Manag Care Pharm* 2007; 13 (8) (suppl S-a): S13-S17.
6. Moen MD, McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MA. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia. *Drugs* 2007; 67 (2): 299-320
7. Jones J, Hunter D. Education and debate – Qualitative research: consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376-380.
8. Evans C, Crawford B. Expert judgement in pharmacoeconomic studies. Guidance and future use. *Pharmacoeconomics* 2000; 17 (6): 545-53.
9. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies. Practical applications and methodological shortcomings. *Pharmacoeconomics* 1997 Aug (2 Pt1): 121-9.
10. Beran M, Wen S, Shen Y y col. Prognostic factors and risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study of the M.D: Anderson Prognostic Scoring System. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (6): 1150-60.
11. Jabbour E, Cortes J, Giles F, Kantarjian H. Current perspectives on the treatment of patients with chronic myeloid leukemia: an individualized approach to treatment. *Cancer J* 2007; 13 (6): 357-65.
12. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1637-47.
13. Brugiattelli M, Bandini G, Barosi G y col. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91 (12): 1662-73.
14. Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108 (6): 1809-20.
15. Simonsson B, Kloke O, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of chronic myelogenous leukemia. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl: i52-3.
16. Gale RP, Park RE, Dubois RW y col. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Leuk Res* 1999; 23 (9): 817-26.
17. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (7): 691-6.

18. Van Bockstaele DR, Deneys V, Philippé J y col. Belgian consensus recommendations for flow cytometric immunophenotyping. The Belgian Association for Cytometry/Belgische Vereniging voor Cytometrie/Association Belge de Cytométrie. **Acta Clin Belg** 1999; 54 (2): 88-98.
19. Staal FJ, Cario G, Cazzaniga G y col. Consensus guidelines for microarray gene expression analysis in leukemia from three European leukemia networks. **Leukemia** 2006; 20 (8): 1385-92.
20. Letestu R, Rawstron A, Ghia P y col. Evaluation of ZAP-70 expression by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia: A multicentric international harmonization process. **Cytometry B Clin Cytom** 2006; 70 (4): 309-14.
21. Faderl S, Coutré S, Byrd JC y col. The evolving role of alemtuzumab in management of patients with CLL. **Leukemia** 2005; 19 (12): 2147-52.
22. Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, Lundkvist J. Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. **Int J Technol Assess Health Care** 2007; 23 (1): 43-53.
23. Goldman J. Is imatinib a cost-effective treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients? **Nat Clin Pract Oncol** 2005; 2 (3): 126-7.
24. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med** 1999; 340 (17): 1330-40.
25. Gillick MR. Molecular medicine, the Medicare drug benefit and the need for cost control. **J Am Geriatr Soc** 2006; 54 (9): 1442-6.
26. Frame D. New strategies in controlling drug resistance in chronic myeloid leukemia. **Am J Health Syst Pharm** 2007; 64 (24 Suppl 15): S16-S21.
27. Frame D. New strategies in controlling drug resistance. **J Manag Care Pharm** 2007; 13 (8 Suppl A): 13-17.
28. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B y col. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. **Am J Ther** 2005; 12 (5): 460-6.
29. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK y col. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. **Pharmacoeconomics** 2007; 25 (6): 481-96.
30. Kantarjian H, Pasquín R, Hamerschlag N y col. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase myeloid leucemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. **Blood** 2007; 109 (12): 5143-50.