



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

**PROTOCOLO DE MANEJO Y  
TRATAMIENTO DE LEUCEMIA  
MIELOIDE CRÓNICA (LMC)**

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA

# **PROTOCOLO DE MANEJO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)**



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**

**Título original:** Protocolo de Manejo y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

**Coordinación técnica editorial:**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico:**

Enmanuel Trinidad. DNGP-MISPAS

**eISBN:** 978-9945-644-46-3

**Primera edición**

**Noviembre, 2023**

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**  
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**  
Viceministro de Salud Colectiva

**Lcdo. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**  
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Lcda. Raysa Bello Arias de Peña**  
Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**  
Viceministro de Salud Pública

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González**

Directora de Normas, Guías y Protocolos

**Lcda. Yessica Rondón Díaz**

Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

**Dra. Diana García.** Hematóloga-Hemoterapia, Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP), Centro de Oncología Médica y Hospital General Regional Dr. Marcelino Vélez Santana.

**Dra. Iluminada Mercedes Vásquez Galán.** Hematóloga-internista

**Dra. Dominga Reyes Pérez.** Hematóloga-pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Octavia Negrín Esquea.** Hematóloga-pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Lucy del Carmen de León Vásquez.** Hematóloga-pediatra, Hospital Infantil Regional Universitario Dr. Arturo Gullón.

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Mariana Mañón.** Hematóloga-internista, IOHP y Clínica de la Red Oncológica Dominicana Integral (RODI).

**Dra. Rosanny Mateo Báez.** Hematóloga-internista, IOHP y Hematóloga Clínica del Instituto Regional Materno Infantil y Especialidades.

**Dra. Gladis María Paulino.** Hematóloga-pediatra, IOHP

**Dra. Johanna Rodríguez.** Hematóloga-pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Ondina Espinal Jáquez.** Hematóloga-internista, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez y Clínica Dr. Corominas

**Dra. Rita Hernández Santos.** Hematóloga-internista, Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez y Centro Médico Padre Fantino

**Dra. Deniss Diaz Tavarez.** Hematóloga-internista, Instituto del Cáncer Rosa Emilia Tavarez (INCART)

## **ASESORÍA JURÍDICA, METODOLÓGICA Y SANITARIA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora Técnico Legal

**Dra. Ibsen Veloz Suarez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria

**Dra. Delia Naís Castillo.** Analista de Documentación Sanitaria

**Lic. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentación Sanitaria

  
GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
SALUD PÚBLICA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

**Resolución núm. 0023-2023.**

**Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social** (MISPAS), Institución Estatal organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de la Administración Pública Núm. 247-12, G.O. Núm. 10691, del catorce (14) de agosto del año dos mil doce (2012) y la ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001), debidamente provista de su Registro Nacional de Contribuyente (RNC) Núm. 401007398, con domicilio y asiento social principal en la avenida Héctor Homero Hernández Vargas, esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe, debidamente representado por el Ministro **Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la cédula de identidad y electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

**Considerando (1):** Que la Constitución de la República, dispone que: "El estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales".

**Considerando (2):** Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solaridad, eficiencia y eficacia.

**Considerando (3):** Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección sera mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

**Considerando (4):** Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instituciones del Poder Ejecutivo.

**Considerando (5):** Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de

Pág. 1

  
GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
SALUD PÚBLICA  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (6):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (7):** Que una de la función del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-21, en la letra g del artículo 14, es la de "formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competentes al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes".

**Considerando (8):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (9):** Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**Considerando (10):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de sus resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes programas servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Considerando (11):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud, fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (12):** Que, la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**VISTA:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio del año dos mil quince (2015).

**VISTA:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley General de Salud, Núm. 42-01 de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001).

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

**VISTA:** La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -12 de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12 de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

**VISTA:** La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, Núm. 123-15 de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

**VISTO:** El Decreto que establece el que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

**En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud Núm. 42-01, dicto la siguiente:**

**Resolución**

**PRIMERO:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**SEGUNDO:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Directrices Operacionales para la Implementación y Gestión de la Red de Colaboradores Comunitarios para la Eliminación de la Malaria
2. Guía de Diagnóstico y Tratamiento en VIH/SIDA Pediátrico (Actualización)
3. Guías Alimentarias Basadas en Sistemas Alimentarios con Enfoque en Curso de Vida. Manual General
4. Informe de Estimaciones y Proyecciones de Prevalencia de VIH y Carga de Enfermedad, 2021
5. Lineamientos "SalSa"
6. Manual de Procedimientos para el Abordaje Clínico y Programático de la Tuberculosis
7. Manual de Procedimientos para la Administración del Tratamiento Preventivo para Tuberculosis (TPT)
8. Manual para búsqueda activa de casos de Tuberculosis Énfasis en Población Clave y Grupos de Riesgo
9. Perfil de Salud Infantil 2010-2018
10. Plan Estratégico Nacional de Cáncer Infantil, 2023-2030
11. Plan Nacional Intersectorial de Actividad Física, 2023-2030
12. Protocolo de Atención para el Manejo del Dengue (actualización)
13. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia y Otros Trastornos Congénitos de Coagulación
14. Protocolo de Evaluación, Detección y Atención Temprana de las Alteraciones en el Crecimiento y Desarrollo en los Niños y Niñas de 0 a 5 Años
15. Protocolo de Manejo y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC)
16. Protocolo para el Manejo de Leucemia Linfocítica Crónica
17. Protocolo para la Detección y Atención de la Hipoacusia Neurosensorial en Población Infantil y Adulta
18. XVIII Encuesta Serológica de Vigilancia Centinela de VIH de Segunda Generación en Embarazadas 2020-2021. Informe Final

**TERCERO:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de

  
GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA  
SALUD PÚBLICA

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**CUARTO:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**QUINTO:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONGs.

**SEXTO:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

En la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, a los once (11) días del mes de diciembre del año dos mil veintitrés (2023).



**Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

## CONTENIDO

0.	SIGLAS.....	12
1.	INTRODUCCIÓN.....	13
2.	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo General.....	14
2.2	Objetivos Específicos.....	14
3.	EVIDENCIAS CIENTÍFICAS.....	14
4.	USUARIOS DEL PROTOCOLO.....	15
5.	POBLACIÓN DIANA.....	15
6.	DEFINICIÓN.....	15
7.	CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10.....	15
8.	HISTORIA CLÍNICA.....	15
9.	MEDIOS DIAGNOSTICOS.....	16
9.1	CRITERIOS DIAGNOSTICOS.....	17
9.1.1	Fase Crónica.....	17
9.1.2	Fase Acelerada.....	17
9.1.3	Fase Blástica.....	18
10.	CRITERIOS PRONOSTICOS.....	18
11.	TRATAMIENTO.....	20
11.1	Fase crónica.....	20
11.2	Fase acelerada.....	21
11.3	Fase blástica.....	21
11.4	Tratamiento de segunda línea.....	22
11.5	Trasplante de precursores hematopoyéticos.....	23
11.6	Evaluación de respuesta al tratamiento.....	23
11.7	Resistencia al tratamiento terapéutico.....	24
11.8	Manejo de los eventos adversos.....	25
11.9	Nuevas terapias.....	28
12.	SITUACIONES ESPECIALES.....	28
12.1	Embarazo.....	28
12.2	Adulto mayor.....	29
13.	CRITERIOS DE INGRESO PARA HOSPITALIZACIÓN.....	29
14.	CRITERIOS DE EGRESO DE HOSPITALIZACIÓN.....	29
15.	CRITERIOS DE DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO.....	29
		10

16.	ORIENTACIONES AL PACIENTE Y FAMILIARES .....	30
17.	SEGUIMIENTO .....	31
18.	INDICADORES .....	31
19.	FLUJOGRAMAS .....	32
20.	BIBLIOGRAFÍA .....	35

## 0. SIGLAS

<b>Alo-TPH:</b>	Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos
<b>CB:</b>	Crisis Blástica
<b>Cromosoma Ph:</b>	Cromosoma Philadelphia
<b>EUTOS:</b>	European Treatment and Outcome Study
<b>FA:</b>	Fase Acelerada
<b>FC:</b>	Fase Crónica
<b>FDA:</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
<b>FISH:</b>	Hibridación fluorescente in situ
<b>HLA:</b>	Antígenos Leucocitarios Humanos
<b>ITK:</b>	Inhibidores de Tirosina Kinasa
<b>LMC:</b>	Leucemia Mieloide Crónica
<b>qPCR:</b>	Cadena de la Polimerasa Cuantitativa
<b>RC:</b>	Respuesta citogenética
<b>RHA:</b>	Respuesta hematológica completa
<b>RM:</b>	Respuesta Molecular
<b>VO:</b>	Vía Oral

## 1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC), también descrita como leucemia granulocítica crónica (LGC) es una enfermedad que afecta a las células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)].<sup>(1)</sup> Este fenómeno, que la diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas, lleva a la expresión del gen de fusión BCR-ABL1 y a su producto, la proteína p210, que tiene actividad incrementada de tirosina-kinasa y conduce a desregulación del ciclo celular.<sup>(2)</sup>

Esta enfermedad mieloproliferativa, sin un adecuado manejo terapéutico tiene una sobrevida media de 4 años. Afortunadamente en las últimas décadas, con el advenimiento de tratamientos blanco-moleculares como inhibidores de tirosina Kinasa (ITK), el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, se ha logrado una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes.<sup>(1)</sup>

Su cuadro clínico, biológico e histopatológico, viene determinado por una proliferación intensa de la serie granulocítica en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos, principalmente en el bazo. Desde el punto de vista evolutivo, la LMC suele cursar en tres etapas, cuyo curso es típicamente escalonado: un periodo de cronicidad comúnmente conocido como fase crónica (FC), cuya evolución desde el diagnóstico se mide en años; una fase final o crisis blástica (CB), periodo similar al de una leucemia aguda y cuyo pronóstico es mucho más desfavorable por su resistencia al tratamiento. Esta CB está precedida en muchas ocasiones por un periodo conocido como fase de aceleración (FA), con reflejo clínico de fase blástica, pero sin aumento importante de blastos en sangre periférica y médula ósea.<sup>(3)</sup>

Es una enfermedad rara en niños y adolescentes, representa el 2-3% de todas las leucemias en niños menores de 15 años y el 9% en adolescentes entre 15 y 19 años. Es más frecuente en hombres y el riesgo aumenta con la edad. Es diferente de la LMC en adultos: tienden a presentar características mucho más agresivas (mayor recuento de glóbulos blancos con una mediana de  $242 \times 10^9/L$ , mayor tamaño del bazo en proporción al tamaño del cuerpo, mayor frecuencia de fases avanzadas en el momento del diagnóstico)<sup>(4)</sup>

En Estados Unidos la tasa de casos nuevos de leucemia mieloide crónica fue de 1.9 por 100,000 hombres y mujeres por año. La tasa de mortalidad fue de 0.3 por 100.000 hombres y mujeres por año. Estas tasas están ajustadas por edad y se basan en casos y muertes de 2016-2020. Se estimó que para 2023 habrá 8,930 nuevos casos, de los cuales se estima una mortalidad alrededor de 1,310 personas.<sup>(5)</sup>

En la actualidad en República Dominicana no se cuenta con un registro único de datos que reflejen la situación epidemiológica y el comportamiento de la enfermedad.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

Estandarizar el manejo y tratamiento oportuno apoyado en evidencia científica para contribuir a aliviar el dolor, controlar las complicaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de la población adulta y pediátrica.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Utilizar criterios estandarizados de diagnóstico, control, seguimiento y respuesta al tratamiento.
- Guiar a los equipos multidisciplinarios, responsables del manejo del paciente con LMC, para que puedan hacer un mejor diagnóstico de manera oportuna.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen LMC por medio del entendimiento de las terapias disponibles, así como su impacto en el paciente, con el fin de ofrecerle el tratamiento correcto.

## 3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; [Internet]. 2019 [citado 3 de agosto 2023]; 461-480. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/130967>
- Beligoy, Luis Bengió, Raquel Enrico, Alicia; et al; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; [Internet]. 2021 [citado 3 de agosto 2023]; 475-493. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/guias/2021/Leucemia-mieloide-cronica-Guia%20-2021-Libro.pdf>.
- López P, Dr. Puerta JM, García P; et al; Guía andaluza de leucemia mieloide crónica; Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia; [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto 2023]; 1-124. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/123900-guia-andaluza-de-leucemia-mieloide-cronica-03-07-2013>
- Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):34-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65004>
- Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma [Internet]. Leucemia mieloide crónica. Rye Brook, NY. [citado el 30 de agosto de 2023]. 2020;13-15. Disponible: [https://lls.org/es/publications?field\\_booklets\\_language\\_target\\_id\\_1=352&field\\_booklets\\_category\\_target\\_id=343&sort\\_by=title&view-type=card](https://lls.org/es/publications?field_booklets_language_target_id_1=352&field_booklets_category_target_id=343&sort_by=title&view-type=card)

#### **4. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Personal de salud multidisciplinario involucrados en la atención de pacientes con LMC, compuesta por: hematólogos, nefrólogos, internistas, radiólogos, radioterapeutas, ortopedas, cardiólogos, neurocirujanos, emergenciólogos, medicina familiar, enfermería y farmacéuticos.

#### **5. POBLACIÓN DIANA**

Todo paciente adulto o pediátrico con diagnóstico de LMC.

#### **6. DEFINICIÓN**

La LMC es una enfermedad en la que la médula ósea produce demasiados glóbulos blancos, y puede afectar los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Los signos y síntomas incluyen pérdida de peso, cansancio, sudores nocturnos excesivos, fiebre y dolor o sensación de llenura debajo de las costillas en el costado izquierdo. Algunas veces la LMC no causa síntomas. Para su diagnóstico, se utilizan pruebas que examinan la sangre y la médula ósea.<sup>(6)</sup>

#### **7. CLASIFICACIÓN SEGÚN CIE-10**

- C92.1 Leucemia Mieloide Crónica.

#### **8. HISTORIA CLÍNICA**

Los síntomas son inespecíficos y no son frecuentes e incluyen: pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, dolor en el hipocondrio izquierdo, saciedad temprana y malestar general; (Ver tabla 1) en aproximadamente 40% de los casos el diagnóstico es fortuito con base en conteos sanguíneos anormales. En la exploración física se encuentra esplenomegalia en más de 50% de los pacientes. En el conteo diferencial de sangre se encuentra leucocitosis con basofilia y con granulocitos inmaduros (metamielocitos, mielocitos, promielocitos y mieloblastos). La anemia severa es rara y es frecuente la trombocitosis. Los recuentos sanguíneos con diferencial son muy importantes para la distinción entre las fases crónica, acelerada y blástica.<sup>(7)</sup>

La sintomatología más habitual al diagnóstico en los niños es dolor abdominal y astenia. Asimismo, la esplenomegalia y la fiebre son los signos más característicos.<sup>(3)</sup>

**Tabla 1: Signos y síntomas de LMC**

Comunes	Poco frecuentes	Síntomas leucostáticos
Anemia	Hemorragia	Disnea
Esplenomegalia	Trombosis	Mareo
Fatiga	Artritis gotosa	Pérdida de coordinación
Pérdida de peso	Priapismo	Confusión
Malestar	Hemorragia retiniana	
Saciedad temprana	Úlceras y sangrado gastrointestinal alto	
Dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen	Hepatomegalia	
Esplenomegalia (50 a 60% de los casos)		

Fuente: Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. <sup>(7)</sup>

## 9. MEDIOS DIAGNÓSTICOS

Sin tratar, la LMC en fase crónica progresará hasta la fase acelerada en 3 a 5 años. La Fase acelerada sin tratamiento, tiene una mediana de supervivencia entre 4 y 6 meses. La supervivencia es aún menor si se produce una fase blástica, con una mediana de supervivencia en pacientes sin tratar de 2 a 4 meses. <sup>(4)</sup>

De manera general el diagnóstico comúnmente se establece durante la fase crónica de la enfermedad (incluso en 90% de los pacientes). <sup>(8)</sup> El 92% de los niños son diagnosticados en fase crónica, mientras que un 6% lo son en fase acelerada y el 2% restante en fase blástica. <sup>(4)</sup>

El abordaje de inicio de LMC consta de un interrogatorio y examen físico, además las siguientes pruebas complementarias: <sup>(4)</sup>

### 1. Análisis de sangre

- Hemograma, frotis de sangre periférica.
- Estudio básico de coagulación: Tiempo de protrombina, Tiempo de Trombina, Tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno.
- Bioquímica: perfil hepático y renal, electrolitos, calcio, fosforo, ácido úrico, perfil tiroideo (TSH, T4), perfil lipídico, glucosa, Hb glicosilada, PTH, 25- hidrox vitamina D, LDH, cortisol, gonadotropina y esteroides sexuales.
- Grupo sanguíneo.
- Serologías de: VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, VIH, parvovirus B19.
- Test de embarazo (en adolescentes).

### 2. Estudios Específicos:

- Mielograma: evaluación de la morfología, % de blastos y % promielocitos.

- Aspirado de médula ósea con biopsia: revisión de la morfología, porcentaje de blastos y de basófilos. <sup>(8)</sup>
- Cariotipo: evaluación de Cromosoma Ph + y/o de otras anormalidades clonales.
- Hibridación fluorescente in situ (FISH), si falla la citogenética de la médula.
- Identificación y posterior cuantificación de gen de fusión BCR-ABL p210 por RT-PCR.
- Citometría de flujo: en fase blástica.

## **9.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Antes de iniciar el tratamiento, a todos los pacientes debe realizárseles aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (para descartar fase blástica, obligado ante sospecha de progresión), para establecer el diagnóstico y tener una muestra para el estudio citogenético y estadificar la enfermedad. <sup>(8)</sup>

### **9.1.1 Fase Crónica**

La mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico en la fase crónica de la enfermedad. Las personas con LMC en fase crónica:

- Pueden o no presentar síntomas.
- Tienen una cantidad elevada de glóbulos blancos.
- Suelen responder bien al tratamiento estándar (es decir, los síntomas desaparecen, los conteos de glóbulos blancos se normalizan, la concentración de hemoglobina mejora y disminuye el tamaño del bazo).

Si la LMC no se trata, progresará con el tiempo de la fase crónica a la fase acelerada.

### **9.1.2 Fase Acelerada**

En la fase acelerada, la cantidad de células blásticas inmaduras aumenta y a veces ocurren cambios cromosómicos nuevos, además del cromosoma Ph.

Las personas en fase acelerada pueden tener:

- Un conteo de basófilos que constituye más del 20% de las células en el torrente sanguíneo.
- Un conteo alto de glóbulos blancos.
- Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas.
- Agrandamiento del bazo.
- Anemia.
- Anomalías cromosómicas adicionales.
- Cambios cromosómicos (mutaciones) nuevos en las células de leucemia mieloide crónica.

En la fase acelerada, la cantidad de células de leucemia aumenta rápidamente, lo cual produce síntomas como fatiga, fiebre, pérdida de peso y agrandamiento del bazo. Si no se trata la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada, se transformará con el tiempo a la fase blástica.

### 9.1.3 Fase Blástica

Las personas en fase blástica pueden tener:

- Anemia.
- Un conteo muy alto de glóbulos blancos.
- Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas.
- Células blásticas que se han diseminado fuera de la sangre y/o la médula ósea a otros tejidos y órganos.
- Células de leucemia mieloide crónica con anomalías cromosómicas nuevas.

En la tabla 2 se muestran las definiciones de estas fases de la LMC de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

**Tabla 2: Definiciones de las fases de LMC**

Fase Crónica	Fase Acelerada	Fase Blástica
SP: leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, basofilia <10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina	Blastos 10 a 19% en SP, MO o ambas	Blastos $\geq$ 20% en SP y/o células nucleadas de MO Proliferación blástica extramedular Focos de blastos en MO
	Basófilos >20% en SP	
	Trombocitopenia persistente ( $100 \times 10^9$ /L) sin respuesta al tratamiento	
	Esplenomegalia progresiva e incremento de leucocitos sin respuesta al tratamiento	
	Evidencia citogenética de evolución clonal*	

Fuente: Adaptación de Beligoy, Luis Bengiό, Raquel Enrico, Alicia; et al; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología y Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE <sup>(2,7)</sup>

\*Evolución clonal: +8, +19, +Ph (3;9;22) (17;9;22), doble cromosoma Filadelfia

## 10. CRITERIOS PRONÓSTICOS

Además de las fases de la leucemia mieloide crónica, existen otros factores que afectan las decisiones sobre el tratamiento y que pueden emplearse para predecir el pronóstico del paciente. A estos se los denomina “factores pronósticos”. Otros factores presentes al momento del diagnóstico, que están asociados a un pronóstico menos favorable en pacientes con LMC son: <sup>(8)</sup>

- Fase de la enfermedad: los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con la enfermedad en fase crónica.

- Edad avanzada: 60 años en adelante.
- Tamaño del bazo: presencia de agrandamiento del bazo.
- Conteo de plaquetas: una cantidad muy alta o muy baja de plaquetas al momento del diagnóstico.
- Presencia de blastos en la sangre: cantidad alta de blastos en la sangre.
- Cantidad elevada de basófilos.

Los sistemas de puntuación pronóstica sirven para predecir el resultado del tratamiento en los pacientes con LMC y están bien establecidos en adultos (p. ej., SOKAL, EUTOS, HASFORD) no se aplican en niños. <sup>(4)</sup>

El de Sokal, desarrollado en 1984 en la era de la quimioterapia convencional; EURO, que se obtuvo en 1998 de pacientes tratados con interferón alfa, y EUTOS (European Treatment and Outcome Study), que se obtuvo recientemente (2011) de los pacientes tratados con imatinib. (Ver tabla 3). <sup>(7)</sup>

Los scores pronósticos de Sokal y Hasford no tienen la misma validez en pacientes pediátricos y deben ser utilizados con precaución, al ser la edad un factor determinante en los mismos, mientras que el EUTOS score no ha sido validado en pacientes con una edad inferior a 18 años. No obstante, un porcentaje aproximado del 50% de niños presentan un Sokal alto al diagnóstico. <sup>(3)</sup>

**Tabla 3: Comparación de los tres sistemas para el riesgo relativo de un paciente con leucemia mieloide crónica**

	Sokal	EURO	EUTOS
<b>Edad (años)</b>	0.116 x (edad -43.4)	0.666 x edad si > 50	N/A
<b>Tamaño bazo (cm)</b>	0.0345 x (bazo -7.51)	0.042 x bazo	4 x bazo
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>L)</b>	0.188 x [(plaquetas/700) <sup>2</sup> -0.563]	1.0956 x plaquetas si > 1500	N/A
<b>Blastos sangre (%)</b>	0.887 x (blastos -2.10)	0.0584 x blastos	N/A
<b>Basófilos sangre (%)</b>	N/A	0.20399x basófilos si >3%	7 x basófilos
<b>Eosinófilos sangre (%)</b>	N/A	0.0413 x eosinófilos	N/A
<b>Riesgo relativo</b>	<b>Exponencial del total</b>	<b>Total x 1000</b>	<b>Total</b>
Bajo	< 0.8	< 780	< 87
Intermedio	0.8-1.2	781-1480	N/A
Alto	> 1.2	> 1480	> 87

**Fuente:** Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE <sup>(7)</sup>

Puede calcularse con facilidad a través de la siguiente página web: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html)

## 11. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del LMC es inducir remisiones citogenéticas y moleculares; sin tratamiento, la enfermedad progresa inevitablemente desde una fase crónica hasta una fase aguda o blástica como leucemia mieloide o linfoide aguda. <sup>(7)</sup>

Los inhibidores de la tirosina Kinasa (ITK), cuyo blanco terapéutico es BCR/ABL, fueron aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica desde 2001; son altamente efectivos y cambian drásticamente el curso de la enfermedad, con supervivencia actual a ocho años de 87%. <sup>(7)</sup>

El tratamiento de niños con leucemia mieloide crónica no está estandarizado. A pesar de que hay diferencias entre niños y adultos en cuanto a la presentación y progresión de la enfermedad, a menudo se siguen las pautas clínicas desarrolladas para el tratamiento de adultos. Algunos estudios indican que los niños y adultos jóvenes tienen índices menores de respuesta citogenética completa y de respuesta molecular mayor que los adultos. <sup>(8)</sup>

### 11.1 Fase crónica

La elección de ITK dependerá de variables importantes, como: accesibilidad, toxicidad, riesgo calculado de evolución (estratificación de riesgo de Sokal o Hasford), comorbilidades y tolerancia. <sup>(7)</sup> En la República Dominicana están disponibles: Imatinib, Dasatinib y Nilotinib.

- *Imatinib*: la dosis inicial recomendada es de 400 mg vía oral (VO) cada al día. <sup>(3)</sup>
- *Dasatinib*: su dosis recomendada es de 100 mg al día VO. <sup>(3)</sup>
- *Nilotinib*: su dosis es de 300 mg VO dos veces al día. <sup>(3)</sup>

En la actualidad, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) ha sido progresivamente sustituido por los inhibidores de la TIK, concretamente el imatinib, como tratamiento de primera línea. El imatinib fue aprobado por la FDA para su uso pediátrico en 2003, a una dosis en fase crónica de 260-340 mg/m<sup>2</sup>/día hasta una dosis máxima de 400 mg/día. Por su parte, en fase acelerada la dosis es de 400 mg/m<sup>2</sup>/día (dosis máxima 600 mg/día) y en crisis blástica, 500 mg/m<sup>2</sup>/día (hasta una dosis máxima de 800 mg/día). <sup>(3)</sup>

La hidroxiaurea se administra a veces para reducir rápidamente la cantidad de glóbulos blancos cuando el nivel es muy alto, hasta que se pueda confirmar el diagnóstico presuntivo de LMC. Se toma en forma de cápsulas por vía oral, la dosis es de 15-20 mg/kg/día <sup>(2)</sup> y en adultos puede llegar hasta una dosis máxima de 35 mg/kg/día. Este medicamento puede ayudar a reducir el tamaño del bazo. Por lo general, se suspenden e inician la terapia con un ITK una vez confirmado el diagnóstico de LMC. <sup>(8)</sup>

Otra opción de tratamiento a considerar:

**Bosutinib:** medicamento de segunda generación, superior a imatinib, que actúa inhibiendo la señal de transducción de la ITK. La dosis aprobada es de 400 mg una vez al día en primera línea y de 500 mg una vez al día en segunda línea. No se aconseja un aumento de estas dosis. Se puede considerar una dosis más baja si no se toleran 500 o 400 mg y la respuesta sigue siendo óptima. No se han identificado comorbilidades relevantes ni contraindicaciones importantes. Normalmente, hasta en el 30% de los pacientes se produce diarrea transitoria, lo que puede ser un efecto secundario molesto. Pueden ocurrir elevaciones transitorias de las transaminasas, principalmente en las primeras semanas o meses de tratamiento. <sup>(9)</sup>

### 11.2 Fase acelerada

La meta del tratamiento de LMC en la fase acelerada es la misma que en la fase crónica: eliminar todas las células que contienen el gen BCR-ABL1 y así producir una remisión. En la fase acelerada de la enfermedad, las células leucémicas suelen adquirir nuevas mutaciones genéticas que pueden disminuir la eficacia de los tratamientos. <sup>(8)</sup>

Antes de empezar un tratamiento, los pacientes deberían someterse a un análisis de mutación del gen BCR-ABL1 para determinar cuál opción de tratamiento es la mejor en su caso. Las opciones de tratamiento el LMC en fase acelerada dependen de los tratamientos previos que haya recibido el paciente o si la enfermedad se diagnostica en la fase acelerada. <sup>(8)</sup>

La terapia inicial recomendada: <sup>(2)</sup>

- Dasatinib: su dosis recomendada es de 100 mg al día VO.
- Nilotinib: dosis de 400 mg VO dos veces al día.
- Imatinib: dosis de 400 mg vía oral (VO) cada día.
- Hidroxiurea: dosis descrita en el acápite 11.1

En fase acelerada en los niños se puede utilizar imatinib a dosis altas, aunque es recomendable utilizar dasatinib 80 mg/m<sup>2</sup> dividido en dos dosis al día y proceder a un Alo-TPH cuando el paciente alcance respuesta citogenética completa en caso de tener un donante compatible. <sup>(3)</sup>

### 11.3 Fase blástica

En la fase blástica las células leucémicas de los pacientes se han vuelto muy anormales. Al progresar a la fase blástica, la enfermedad es similar a una leucemia aguda, por lo que los pacientes tienen niveles mayores de células sanguíneas y síntomas más graves. <sup>(8)</sup> El objetivo del tratamiento en esta fase es conseguir el retorno a la fase crónica con quimioterapia, seguida de Alo-TPH.

En aquellos pacientes que no han recibido tratamiento, se estima que la fase acelerada es similar a aquellos de alto riesgo en fase crónica, por lo que el tratamiento con ITK es

fundamental. En pacientes que progresan a FA o CB estando en tratamiento, las respuestas son pobres y de corta duración, por lo que el Alo-TPH está indicado en todos aquellos elegibles para el procedimiento. <sup>(10)</sup> En la tabla 4 se describe el tratamiento en estos pacientes.

**Tabla 4: Manejo de pacientes en FA o CB**

Escenario	Tratamiento
Tratamiento de FA o CB al momento del diagnóstico sin tratamiento previo con ITK	Imatinib 300mg c/12 h (vo)
	Dasatinib 100mg/día (vo)
	Búsqueda de donante
	Alo-TPH para todas las CB y FA sin respuesta óptima
	Quimioterapia antes del Alo-TPH
Tratamiento de FA o CB al momento del diagnóstico con tratamiento previo con ITK	Se utilizan otras líneas de tratamiento disponibles

Fuente: adaptado de De los Ángeles M, Fardella P, Pilleux L. Guías Prácticas, Clínicas: Para Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Sociedad Chilena de Hematología SOCHHEM 2022. <sup>(10)</sup>

Con la población pediátrica iniciar con Dasatinib a 80 mg/m<sup>2</sup>/día, iniciar esquema de quimioterapia para Leucemia Aguda de acuerdo a tipificación por citometría de flujo, iniciar búsqueda de hermanos HLA compatibles o donantes no relacionados y una vez en remisión (segunda fase crónica), pasar a TPH alogénico mieloablativo. <sup>(4)</sup>

#### 11.4 Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea con ITK de segunda generación, se recomienda en aquellos pacientes con LMC que no alcanzan respuesta óptima o bien son resistentes o intolerantes a imatinib en primera línea de tratamiento. <sup>(3)</sup>

El objetivo del tratamiento en segunda línea en pacientes que no alcanzan respuestas óptimas con imatinib o son resistentes o intolerantes es controlar rápidamente la enfermedad, consiguiendo respuestas más profundas y de forma temprana, así como evitar el riesgo de progresión a fases avanzadas o crisis blástica y aumentar la supervivencia global en estos pacientes. <sup>(3)</sup>

El tratamiento a utilizar:

**Nilotinib:** es un ITK de 2G que tiene estudios clínicos en primera línea con seguimientos de 48 meses que demuestran respuesta citogenética y molecular superiores que imatinib y con menor riesgo de progresión a fase acelerada y crisis blástica. La dosis recomendada: (VO). y 400 mg cada 12 h. en 2ª línea. <sup>(10)</sup>

**Bosutinib:** Tiene actividad frente a muchas mutaciones resistentes a imatinib, Dasatinib y Nilotinib, excepto la T315I, con una inhibición mínima de kit y PDGF. Se puede utilizar en 1ª línea o 2ª línea. La dosis recomendada inicial: 400mg/d(VO), en pacientes en fase crónica, acelerada o crisis blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa la dosis recomendada es de 500 mg una vez al día. <sup>(10)</sup>

**Ponatinib:** es un ITK de tercera generación más potente que todos los demás ITK. Ha sido aprobado para pacientes con la mutación BCR-ABL1 T315I y para pacientes con LMC resistente a dos o más ITK. La dosis aprobada por la FDA es de 45 mg una vez al día. <sup>(9)</sup>

Antes de iniciar con la segunda línea de tratamiento en los niños se debe verificar mutaciones de dominio tirosina quinasa BCRABL1 y adherencia al tratamiento, cambiar a ITK de segunda generación como el Dasatinib 60 mg/m<sup>2</sup>/día o Nilotinib 230mg/m<sup>2</sup>/cada 12 horas (de acuerdo con disponibilidad, toxicidad, costo, fácil administración), iniciar búsqueda de hermanos HLA compatibles o donantes no relacionados y si desarrolla progresión o recaída a segunda línea de tratamiento pasara a TPH alogénica mieloablativa. <sup>(4)</sup>

### 11.5 Trasplante de precursores hematopoyéticos

En pacientes jóvenes que fracasan a la 1ª línea de tratamiento con ITK, se recomienda realizar estudio de histocompatibilidad (HLA) en busca de un donante histocompatible, en caso de ser sometido a este tratamiento, si no respondiere en forma óptima a una 2ª línea. Se recomienda discutir en conjunto con el paciente los riesgos de mortalidad vs. los beneficios de este procedimiento. <sup>(10)</sup>

Uno de los obstáculos para trasplantar a los pacientes con LMC es la edad. Por lo general, a pacientes mayores de 40 años no se les trasplanta por la alta morbilidad y mortalidad del procedimiento; sin embargo, con el trasplante no mieloablativo el límite de edad cambia. <sup>(7)</sup>

### 11.6 Evaluación de respuesta al tratamiento

Se realiza de forma periódica y los criterios comprenden:

**Respuesta hematológica completa (RHC):** una respuesta hematológica completa significa que las cantidades de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas son normales o casi normales. se hace un hemograma (conteo sanguíneo completo o CBC, por sus siglas en inglés) para medir las cantidades de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, el nivel de hemoglobina (una proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno) y el hematocrito (la cantidad de glóbulos rojos presente en el volumen total de sangre). <sup>(8)</sup>

**Respuesta citogenética (RC):** Una respuesta citogenética completa que no se detecta ninguna célula con el cromosoma Ph+ en la médula ósea. La prueba: se hace un análisis citogenético o una prueba de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), si no se dispone de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). <sup>(8)</sup>

**Respuesta Molecular (RM):** Una respuesta molecular es una disminución de la cantidad de células con el gen cancerígeno BCR-ABL1 en la sangre. La respuesta molecular del paciente es importante en la predicción del desenlace clínico y en la decisión sobre sus futuros tratamientos. a prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) mide la cantidad de células que tienen el gen cancerígeno BCR-ABL1 en la sangre. <sup>(8)</sup>

**Recaída:** Incremento de 1-log en las concentraciones de transcritos BCR-ABL1 con pérdida de respuesta molecular mayor, debe evaluarse la médula ósea por pérdida de respuesta citogenética completa, pero no se define como recaída. <sup>(7)</sup> (Ver tabla 5)

**Tabla 5: Criterios de respuesta al tratamiento**

Criterios de respuesta al tratamiento		
Respuesta hematológica completa (RHC):	Respuesta citogenética (RC):	Respuesta Molecular (RM):
Normalización completa de los conteos de sangre periférica con cuenta leucocitaria menor de 10x10 <sup>9</sup> /L.	Completa (RCC): sin metafases ni Ph+	Respuesta molecular temprana (EMR): BCR-ABL1 transcritos menor o igual a 10% por qPCR a tres y seis meses.
Plaquetas menores de 450x10 <sup>9</sup> /L	Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%	Respuesta molecular mayor (MMR): BCRABL1 transcritos 0.1% por qPCR o mayor o igual a 3 log de reducción en BCR-ABL1 ARNm del basal estandarizado si QPCR no está disponible.
Sin células inmaduras como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica.	Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%	Respuesta completa molecular (CMR): no detectable BCR-ABL1 ARNm por qPCR usando un ensayo con sensibilidad de al menos 4.5 logs abajo del basal estandarizado.
Sin signos o síntomas de enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable	Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%	

Fuente: Adaptado de Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE y López P, Dr. Puerta JM, García P; et al; Guía andaluza de leucemia mieloide crónica; Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia <sup>(7,3)</sup>

### 11.7 Resistencia al tratamiento terapéutico

Los mecanismos de resistencia pueden ser dependientes de BCR-ABL o independientes de BCR-ABL y pueden clasificarse en: <sup>(10)</sup>

- ✓ **Resistencia primaria (intrínseca):** incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta (RHC, RCC y RMM) en las distintas evaluaciones desde el diagnóstico. **Evaluar siempre adherencia a tratamiento, que es generalmente la causa principal de fracaso al tratamiento.**

- ✓ **Resistencia secundaria (adquirida):** la pérdida de la respuesta (RHC, RCC o RMM) después de haberla alcanzado, durante el tratamiento con ITK. **Siempre evaluar adherencia al tratamiento.**

El estudio de mutaciones debe solicitarse en las siguientes situaciones <sup>(11)</sup>:

- Falla de respuesta al ITK en cualquier línea de tratamiento.
- Debut en crisis blástica.
- Progresión a fases avanzadas

El análisis de mutaciones en BCR::ABL1 provee información útil en la elección del futuro tratamiento. En la tabla 7 se derriben las diferentes mutaciones.

**Tabla 7: Mutaciones de BCR::ABL1 y su sensibilidad a ITKs**

Característica	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib
<b>Resistente</b>	T315I V299L G205E F317L	T315I/A V299L F317L/V/I/C	T315I F317L/V/I/C T315A V299L Y253H, E255V/K, F359V/I/C	T315I Y253H E225K/V F359V/I/C	No
<b>Sensible</b>	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K*, F359V/I/C	Y253H, E255V/K, F359V/I/C	M244 L248 A337 M351	F317L/V/I/C, T315A, V299L	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K, F359V/I/C V299L, T315I

Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología.2023 <sup>(11)</sup>

## 11.8 Manejo de los eventos adversos

Los eventos adversos de los ITK suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejora con el tiempo, son dependientes de la dosis, pueden estar asociados a una toma incorrecta del fármaco y, salvo excepciones o eventos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no realizar disminuciones de dosis innecesarias. Ver Tabla 7 y Tabla 8) <sup>(11)</sup>

**Tabla 7: Eventos adversos de los ITK**

Características	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Fatiga	++++	+++	++++	NR	++++
Rash	++++	+++	++++	++++	++++
Cefalea	+++	++++	++++	++++	++++
Mialgias	+++++	++++	NR	++	++++
Dolor óseo	+++	NR	NR	++	NR
Diarrea	++++	++++	+++	+++++	NR
Náuseas	++++	++++	+++	++++	++++
Vómitos	+++	+++	++	++++	NR
Dolor Abdominal	++	NR	NR	++++	++++
Pancreatitis	+	NR	+++	NR	NR
Edemas	++++	+++	+++	+++	NR
Derrame pleural	++	++++	++	NR	NR
Aumento de lipasa	++++	NR	+++	++++	++++
Hepatotoxicidad	+++++	+	+++++	+++++	+++++
Mielotoxicidad	+++++	++++	++++	++++	++++
Enfermedad oclusiva arterial periférica	NR	NR	++	NR	++++

+ MENOS DE 1 %, ++ 1 a 5%, +++ 5 a 10% ++++ 10 a 50% +++++ 50 a 100%

Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología.2023 <sup>(11)</sup>

**Tabla 8: Manejo de Toxicidad Hematológica**

ITK	Fase/dosis	Toxicidad hematológica	Ajuste de dosis
<b>Imatinib</b>	FC, 400 mg/día	Neutropenia RAN < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Suspender imatinib hasta la recuperación RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas > 75 x 10 <sup>9</sup> /L, luego reanudar la dosis de inicio original. Si recurre bajar a 300 mg
<b>Imatinib</b>	FA, CB, 600 mg/día	RAN < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /L	Puede ser citopenia relacionada con la enfermedad, se recomienda realizar aspirado de MO o biopsia; en caso que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad reducir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste por 2 semanas, se recomienda la dosis de 300 mg. Si persiste por 4 semanas, suspender imatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L reanudar la dosis a 300 mg.

<b>Nilotinib</b>	FC, 1 línea, 300 mg cada 12hs	RAN < 1 x 10 <sup>9</sup> /L trombocitopenia	Suspender Nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN > 1 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas > 50 x 10 <sup>9</sup> /L; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
<b>Dasatinib</b>	FC, 100mg por día	RAN < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L trombocitopenia < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Suspender Dasatinib hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L plaquetas ≥ a 50 x 10 <sup>9</sup> /L. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas < 25 x 10 <sup>9</sup> /L o RAN < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L continúan bajos > a 7 días se requiere suspender hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y plaquetas ≥ a 50 x 10 <sup>9</sup> /L, reducir a 80 mg día en el segundo episodio. En caso de 3er evento se sugiere reducir a 50 mg/día, (para pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar Dasatinib (para pacientes intolerantes o resistentes a terapias previas incluido imatinib)
<b>Dasatinib</b>	FA, CB, LLA PHI+ 140 mg/día	RAN < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas < 10 x 10 <sup>9</sup> /L	En citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta RAN ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L y luego reanudar la dosis original. Si el evento ocurre suspender Dasatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /L e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).
<b>Bosutinib</b>	FA, FA, CB, 500 mg/día	RAN < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L, trombocitopenia < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Suspender Bosutinib hasta RAN > 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas > 50 x 10 <sup>9</sup> /L. Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos > a 2 semanas se requiere reducir 100 mg y reiniciar el tratamiento. Si la citopenia ocurre luego de la recuperación, la reducción de otros 100 mg adicionales está sugerida. Dosis menores a 300 mg/día no han sido evaluadas

<b>Ponatinib</b>	FC, FA, CB, LLA PHI+. 45 mg/día	RAN < 1 x 10 <sup>9</sup> /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Primer episodio: suspender hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L y/o plaquetas > 75 x 10 <sup>9</sup> /L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender Ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas > 75 x 10 <sup>9</sup> /L. Reducir dosis a 30 mg/ día. Tercer episodio: suspender Ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas > 75 x 10 <sup>9</sup> /L. Reducir la dosis a 15 mg/día.
------------------	---------------------------------	--	--

Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología.2023 <sup>(11)</sup>

### 11.9 Nuevas terapias

*Asciminib*, también de tercera generación, es un inhibidor alostérico de la tirosina quinasa que se une a la proteína BCR: ABL1 y la bloquea al dirigirse específicamente al bolsillo miristoilo de ABL (inhibidor STAMP). <sup>(11)</sup>

Este mecanismo de acción, diferente a los otros ITK, resulta en la ausencia de superposición de mutaciones habituales que otorgan resistencia. Actúa tanto sobre la forma natural como la mutada de la proteína, incluyendo la mutación T315I. (aprobado por la FDA y EMEA). Al momento de la edición de estas guías se espera una próxima aprobación por la ANMAT. <sup>(11)</sup>

*Nota:* En la actualidad el país no cuenta con este medicamento.

## 12. SITUACIONES ESPECIALES

### 12.1 Embarazo

No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Se han comunicado malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de imatinib por lo que la recomendación es no usar ITK durante el embarazo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre Dasatinib y Nilotinib. <sup>(1)</sup>

En la Leucemia Mieloide Crónica pueden ocurrir dos escenarios: El primero es cuando la mujer con LMC tratada con imatinib u otro inhibidor de tirosina cinasa desea embarazarse; y el segundo la LMC se diagnostica en una paciente ya embarazada. En el primer escenario es debatible si el imatinib debe suspenderse, porque esto se asocia con un elevado riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que la decisión debe individualizarse en cada caso. <sup>(7)</sup>

Hay dos grandes estudios en los que se evaluó el tratamiento con interferón durante el embarazo, se incluyeron 40 pacientes, 8 de ellas tratadas durante el primer trimestre del

embarazo. No hubo casos de malformación fetal cuando el interferón se administró como monoterapia. Por tanto, el tratamiento con interferón alfa debe considerarse en pacientes recientemente diagnosticadas durante el embarazo. Las pacientes en el segundo trimestre del embarazo que no toleran interferón pueden tratarse con hidroxiurea o posiblemente con imatinib. La leucoféresis también puede ser una herramienta transitoria para leucorreducción.<sup>(7)</sup>

## **12.2 Adulto mayor**

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Sin embargo, se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, los factores de riesgo cardiovascular y las interacciones de medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia del tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento más cercano para detectar posibles toxicidades. La elección del tratamiento vendrá determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.<sup>(1)</sup>

## **13. CRITERIOS DE INGRESO PARA HOSPITALIZACIÓN**

- Paciente con cuadro clínico de afección sistémica o infiltrativo y alta sospecha de malignidad que amerite estudio o técnicas instrumentales para el diagnóstico de forma urgente.
- Complicaciones derivadas del tratamiento específico administrado para LMC.
- Evidencia clínica y/o hematológica de progresión de la enfermedad.

## **14. CRITERIOS DE EGRESO DE HOSPITALIZACIÓN**

- Resolución o mejoría de las complicaciones sistémicas o metabólicas derivadas de las diferentes etapas de la enfermedad.

## **15. CRITERIOS DE DISCONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO**

La Remisión Libre de Tratamiento (RLT) es una opción que puede ofrecerse a pacientes que logran respuesta molecular profunda sostenida, pero se recomienda solo valorarlo en pacientes seleccionados si se puede asegurar el seguimiento del monitoreo post suspensión en forma adecuada.<sup>(11)</sup>

Estos son los siguientes criterios para la discontinuación del tratamiento:<sup>(11)</sup>

1. Edad  $\geq$  18 años
2. LMC BCR::ABL1 positivo en FC, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) en 1ª línea o en 2da línea debido a intolerancia a la 1ª línea, o en 2ª línea debido a falta de RM profunda con ITK de 1ª línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.

4.  $\geq 5$  años de tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib
5. Logro de RM 4.5 en laboratorio estandarizado, (BCR::ABL1 IS  $\leq 0,01$ ).
6. Evidencia de RM 4.5 sostenida durante  $\geq 2$  años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo. Tener en cuenta la correlación entre sobrevida libre de recaída molecular y duración de RM profunda.
7. Evidencia de transcripto BCR::ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2] isoformas típicas de la p210).
8. No haber discontinuado ITK previamente y demostrando luego recurrencia de la enfermedad.
9. NO HABER PRESENTADO falla a cualquier ITK en cualquier momento.
10. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
11. No tener Mutación BCR::ABL1 detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR::ABL1  $-0.0032\%$  IS) que entregue resultados dentro de las 2 semanas de realizada la prueba.
13. Monitoreo molecular mensual los primeros 6 meses, luego cada 2-3 meses hasta el Mes 12. A partir del 2do año cada 4 meses para los pacientes que sostienen RMM (RM3; BCR::ABL1  $<0.1\%$  IS).
14. Si no está garantizado el monitoreo molecular seriado post discontinuación, no se debe discontinuar el ITK.

**Informar a los pacientes la importancia del monitoreo adecuado, los riesgos de la discontinuación y obtener su consentimiento.**

Informar posibilidad de síndrome de discontinuación (dolor osteomuscular, rigidez)- manejo con AINES/ corticoides.

15. Reinicio inmediato de tratamiento con mismo ITK ante pérdida de RMM y monitoreo cada 4 semanas hasta lograr nuevamente RMM (realizar estudio de mutaciones para quienes no logran RMM tras 3 meses de reinicio y continuar monitoreo mensual por 6 meses más). Se propone consulta con centro especializado en LMC o la Subcomisión de LMC de la SAH para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios, incluyendo el síndrome de discontinuación.

## **16. ORIENTACIONES AL PACIENTE Y FAMILIARES**

Es importante mencionar que la adherencia inadecuada, especialmente en adultos jóvenes, es una preocupación adicional. Es conveniente seguir las indicaciones del médico y continuar el tratamiento con ITK, ya que en el caso particular de estas moléculas la falta de adherencia implica la posibilidad de una respuesta subóptima o incluso el fracaso del tratamiento.

Hable con el médico para determinar la mejor opción de tratamiento, y comuníquese cualquier preocupación que tenga sobre los riesgos asociados con su terapia. Mantenga registros y notas sobre los tratamientos que incluya:

- Identificación y nombre de la enfermedad.
- Nombres e información de contacto de sus médicos/hospital.
- Antecedentes médicos y eventos adversos durante el tratamiento.
- Nombre de los medicamentos recibidos y que se encuentra recibiendo.
- Pregunte a su médico cualquier duda, toda información es importante.

## 17. SEGUIMIENTO

El reto de enfrentar una patología inesperada es grande, no solo por el impacto en el estado de salud, ya que necesita tratamiento con agentes que inciden en el metabolismo celular y sus potenciales efectos secundarios; sino por el impacto emocional y familiar que se deriva del mismo, por lo que debe considerar las siguientes recomendaciones generales como parte del seguimiento; tanto durante como después de tratamiento.

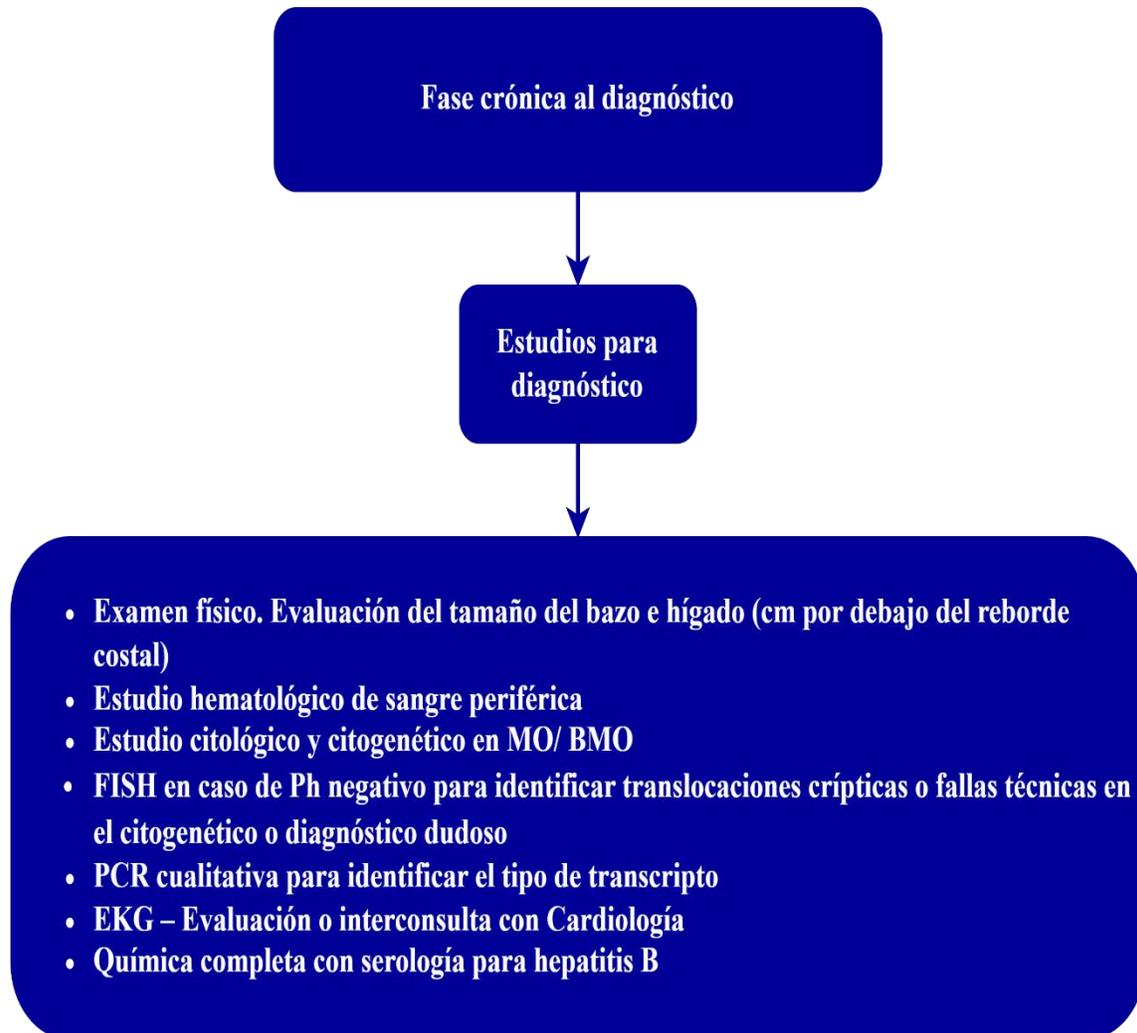
- El médico evaluará con pruebas de seguimiento: conteos de células sanguíneas y su respuesta molecular al tratamiento con prueba cuantitativa RT-PCR y, posiblemente, mediante pruebas de médula ósea.
- Debe darse seguimiento a patologías de base crónicas si las hay, y el monitoreo interdisciplinario.
- Debe recibir vacunas contra la gripe y contra la neumonía neumocócica. Hay dos tipos de vacunas antineumocócicas para los adultos: una vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) y una vacuna antineumocócica conjugada (PCV13). No deberían recibir vacunas que contengan organismos vivos o con altas cargas virales, tales como la vacuna contra el herpes zóster.
- Asegurar que el paciente comprenda el diagnóstico, evolución y la importancia del cumplimiento del tratamiento.

## 18. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Monitoreo de pacientes de LMC	Porcentajes de pacientes en recaída
	Porcentajes de pacientes sin adherencia al tratamiento
	Porcentajes en respuesta molecular

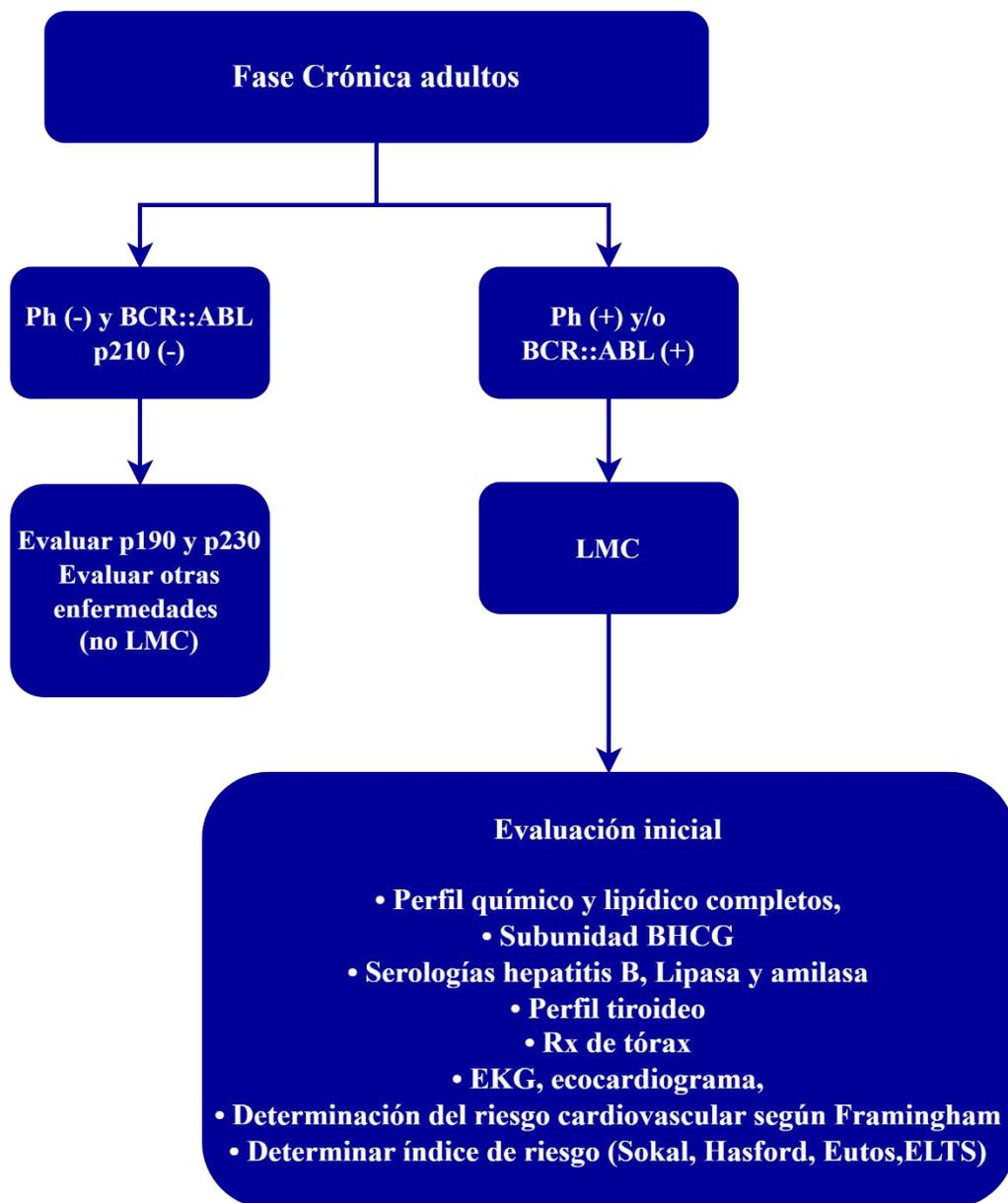
## 19. FLUJOGRAMAS

### Flujograma 1: Fase crónica al diagnóstico



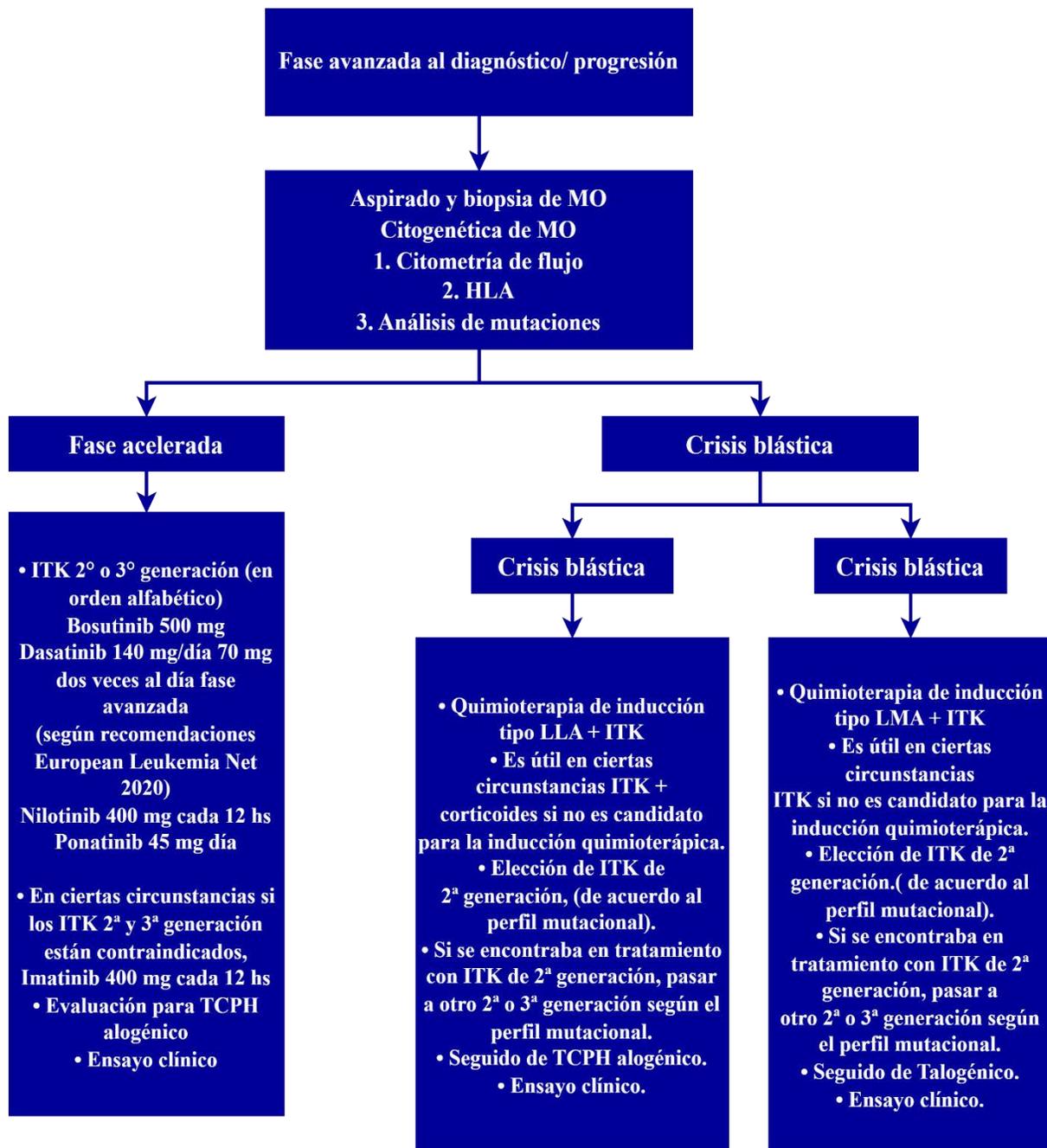
Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; 2023. <sup>(11)</sup>

## Flujograma 2: Fase crónica al diagnóstico



Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; 2023. <sup>(11)</sup>

### Flujograma 3: Manejo de la LMC en estadios avanzados



Fuente: Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; 2023. <sup>(11)</sup>

## 20. BIBLIOGRAFÍA

1. Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengió, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; [Internet]. 2019 [citado 3 de agosto 2023]; 461-480. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/130967>
2. Beligoy, Luis Bengió, Raquel Enrico, Alicia; et al; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; [Internet]. 2021 [citado 3 de agosto 2023]; 475-493. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/guias/2021/Leucemia-mieloide-cronica-Guia%20-2021-Libro.pdf>.
3. López P, Dr. Puerta JM, García P; et al; Guía andaluza de leucemia mieloide crónica; Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia; [Internet]. 2016 [citado 3 de agosto 2023]; 1-124. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/123900-guia-andaluza-de-leucemia-mieloide-cronica-03-07-2013>
4. Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos – Hematología Clínica. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica en Niños y Adolescentes, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. [Internet]. 2022; 1-32. [citado 3 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2022/GU%C3%8DA%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%8DNICA%20DE%20DIAGN%C3%93STICO%20Y%20TRATAMIENTO%20DE%20LEUCEMIA%20MIELOIDE%20CR%C3%93NICA%20EN%20NI%C3%91OS%20Y%20ADOLESCENTES.pdf>.
5. National Cancer Institute [Internet]. Chronic Myeloid Leukemia- Cancer Stat Facts; 2023 [citado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyl.html>
6. cancer.gov/español [Internet]. USA: Instituto Nacional del Cáncer (NHI): Leucemia. Academia de Nutrición y Dietética; 2022 [citado el 24 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq>
7. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L y col. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):34-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65004>
8. Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma [Internet]. Leucemia mieloide crónica. Rye Brook, NY. [citado el 30 de agosto de 2023]. 2020;13-15. Disponible en:

[https://lls.org/es/publications?field\\_booklets\\_language\\_target\\_id\\_1=352&field\\_booklets\\_category\\_target\\_id=343&sort\\_by=title&view-type=card](https://lls.org/es/publications?field_booklets_language_target_id_1=352&field_booklets_category_target_id=343&sort_by=title&view-type=card)

9. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
10. De los Ángeles M, Fardella P, Pilleux L. Guías Prácticas, Clínicas: Para Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Sociedad Chilena de Hematología SOCHICHEM [Internet] 2022; 2-31. [citado el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/site/catalogo.php?id=183>
11. Beligoy L; Bendek P, Georgina E; Bengiό, Raquel; Bullorsky, L; Enrico A; et al.; Leucemia mieloide Crónica; Sociedad Argentina de Hematología; [Internet]. 2023 [citado 30 de noviembre 2023]; 467-486. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_2023.asp](https://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2023.asp)



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA