RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Nº 333-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 03 de agosto de 2023

VISTO:

El Expediente Administrativo Consignado con el N° 00005231-23 que contiene el Informe Nº 219-2023-GRLL-GGR-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO ONCO MED, emitido por la Jefe del Dpto., de Oncología Médica, Informe N° 63-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVDAD, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad e Informe N°217-2023-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por la Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN Norte, es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el documento normativo del Ministerio de Salud, (...), Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico se denomina Guía de Práctica Clínica (GPC) y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud, (...);

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 242-2015-J/INEN, de fecha 29 de mayo del 2015, se aprobó la "GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA" del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN siendo su finalidad uniformizar los criterios para el diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, mediane Informe N° 63-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVIDAD, de fecha 26 de julio del 2023, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable a la Adopción de la "GPC PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA", aprobada con Resolución Jefatural N° 242-2015-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Oncología Médica, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (...);

Que, el Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente, a través del Informe N° 219-2023-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción la "GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA"; para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 170-2023-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, la "GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA", el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. - **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Dr. MANUEL ALIPIO CEDANO GUADIAMOS
DIRECTOR (e) DEL PROGRAMA SECTORIAL III
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN-NORTE

Distribución:
Interesados (01)
Informática (01)
Archivo (01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 242-2015-J/INEN.

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 29 de Mayo del 2015.

VISTOS: El Informe N° 072-A-2015-DNCC-DICON/INEN de fecha 09 de mayo de 2015, emitido por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, mediante el cual solicita y sustenta la aprobación de los documentos técnicos normativos denominados: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B; Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo y el Informe N° 110-A-2015-DOM-DIMED/INEN de fecha 05 de mayo de 2015, emitido por el Departamento de Oncología Médica de la Dirección de Medicina; y,

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley Nº 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con personería jurídica de derecho público interno con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud; calificado posteriormente como Organismo Público Ejecutor, en concordancia con la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial El Peruano con fecha 11 de enero del 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, las funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, el artículo 6° -literal i- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), señala que una de las funciones rectoras del INEN es: "Normar, planificar, organizar, conducir, difundir y evaluar la investigación oncológica, en el ámbito nacional, en coordinación con las entidades públicas y privadas, nacionales e internacionales, que fomentan y/o participan en la investigación científica de la salud y campos relacionados";

Que, el mismo artículo 6°, literal g- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), contempla otras de las funciones del INEN, como es: "Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico";

Que, el artículo 31° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), al referirse al Departamento de Oncología Médica, precisa que: "El Departamento de Oncología Médica es la unidad orgánica encargada de prestar atención especializada en oncología médica a pacientes con enfermedades neoplásicas, en el marco del tratamiento multidisciplinario del cáncer, de lograr la innovación, actualización y difusión de los conocimientos, métodos, técnicas y procedimientos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento médico oncológico, de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer, en los diferentes niveles de atención y complejidad, así como de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios";

Que, el inciso i) del mismo artículo, al abordar el tema de la dependencia funcional y funciones de dicho Departamento, señala que: "(...,) Depende de la Dirección de Medicina y tiene asignadas las siguientes funciones: i) Formular y proponer, en coordinación con las unidades orgánicas de la Dirección de Control del Cáncer, las normas técnicas de oncología médica para la formulación de las normas técnicas de manejo multidisciplinario de los diferentes tipos de cáncer que deben desarrollar los Comités o instancias funcionales correspondientes en los que debe participar, según sea pertinente, en concordancia con la formalidad prescrita por el Sector";

Que, mediante los documentos de vistos se ha verificado que los instrumentos técnicos normativos denominados: "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B"; "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica" y "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo", han sido elaborados por el Departamento de Oncología Médica y revisados y validados tanto por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, como por la Dirección General de Control del Cáncer; contando además con una estructura válidamente definida en concordancia con los requisitos y condiciones previstas en la Resolución Ministerial N° 526-2011/MINSA del 11 de julio de 2011, por el cual se aprueban las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", siendo de aplicación para el caso específico el artículo 6° -inc. 1.3- de dicho cuerpo normativo, lo cual da cuenta de su procedencia y autoriza su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Secretaría General, de la Dirección General de Control del Cáncer, de la Dirección General de Medicina, de la Dirección General de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Dirección General de la Oficina General de Administración, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Médica y de la Oficina de Asesoría Jurídica;

De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, concordante con el literal g) del artículo 6° del mismo cuerpo normativo;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR los documentos técnicos normativos denominados: "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B"; "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica" y "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo", las mismas que como anexos forman parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: ENCARGAR el cumplimiento y la difusión de los documentos normativos aprobados a través de la presente Resolución a la Dirección de Medicina, en

coordinación con la Dirección de Control del Cáncer, en el marco de sus respectivas competencias.

ARTÍCULO TERCERO: ENCARGAR su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: DÉJESE sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.

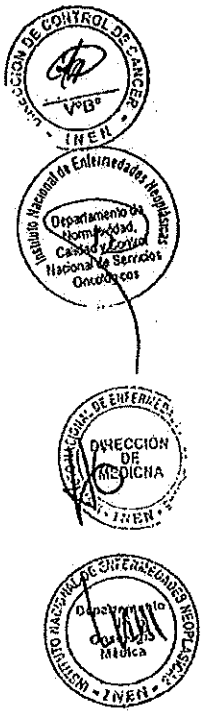
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Mc. Tatiana Vidaurre Roja:
Jefe Institucional

PERÚ | Ministerio de Salud | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas | INEN

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



LIMA-PERÚ

2015

Dra. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Sub Jefe Institucional

Dr. Carlos Santos Ortiz
Dirección de Control del Cáncer

Dr. Henry Gómez Moreno
Direcclón de Medicina

Autores

- QUINTANA TRUYENQUE, SHIRLEY
- VILLENA LAZO, MARCO JESUS
- LOPEZ CHAVEZ, LOURDES
- VASQUEZ CHAVEZ, JULE
- PACHECO ROMERO CRISTIAN
- ALCARRAZ MOLINA, CINDY
- MALLMA SOTO VICTOR IVAN
- MAS LOPEZ, LUIS

Revisión y Validación

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos
M.C. Roxana Regalado Rafael
M.C. Carmela Barrantes Serrano

GUIA DE PRÀCTICA CLÌNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios para el diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

II.- OBJETIVO

2.1 Describir las indicaciones de tratamiento para la LMC.
2.2 Describir las recomendaciones terapéuticas estándar para el tratamiento de la LMC.

III.- AMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales a nivel nacional que cuenten con servicios oncológicos y que puedan aplicarla o citarla como referencia.

IV.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

4.1.- NOMBRE Y CODIGO

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CODIGO CIE-10 [1] C92.2

V.- CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN[2]

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. Fue la primera enfermedad maligna en que se demostró una anomalía genética adquirida y es en la actualidad el modelo molecular de leucemia mejor estudiado.

5.2. ETIOLOGÍA

La causa de la LMC es desconocida. No hay evidencia de que tenga relación con fármacos o infecciones; los estudios de los efectos de las bombas atómicas y de los supervivientes del accidente nuclear de Chernobil demuestran que sólo grandes dosis de radiación pueden inducir la aparición de una LMC.

5.3. FISIOPATOLOGÍA [3]

La LMC es una enfermedad de la célula madre hematopoyética, lo clásico de la LMC es el cromosoma Philadelfia, una translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 9 y 22 [t (9; 22)]. La translocación resulta entre el gen Ableson (ABL) del cromosoma 9 con el área denominado punto de ruptura del cromosoma 22, resultando el gen de fusión BCR/ABL. Esta fusión codifica una proteína quimérica con actividad tirosina quinasa que juega un rol en la patogénesis de la LMC. La proteína de fusión

varía de acuerdo al punto de ruptura del cromosoma. Más del 90% de pacientes con LMC expresan la oncoproteína de 210 KDa, mientras que menos del 10% expresa la oncoproteína de 190 kDa o 230kDa. La fase blástica está caracterizada por múltiples anormalidades cromosómicas y anormalidades moleculares, tales como cromosoma Philadelfia duplicado o trisomías.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS [4]

Representa el 15% de las leucemias de los adultos. La edad media al diagnóstico es de 45 a 55 años, sin embargo ocurre en todos los grupos de edad. Aproximadamente 30% de los pacientes son mayores de 60 años. Es más frecuente en varones que en mujeres.

VI.- CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO [5]

6.1.1 Fase crónica

Dura unos 4 a 5 años, aunque puede precederse de una fase previa asintomática, caracterizada sólo por la alteración genética.
El 80-85% de los pacientes son diagnosticados en esta fase.
Puede ser asintomática y detectarse en pruebas analíticas rutinarias, o presentar los siguientes síntomas:
Síntomas de hipoxia tisular (astenia, decaimiento, palidez, pérdida de peso) resultantes de la hiperviscosidad producida por el aumento de la masa celular total de la sangre.
Síntomas derivados de la esplenomegalia: pesadez postprandial, la saciedad precoz o fenómenos compresivos abdominales (típicamente en el hipocondrio izquierdo). Está en relación con las cifras leucocitarias, pero suele detectarse de forma más precoz.
Síntomas de hipercatabolismo celular (generalmente sólo en casos más avanzados): hiperuricemia, hiperkalemia, insuficiencia renal.
No suele haber adenomegalias.

6.1.2 Fase acelerada

Dura unos 6 u 8 meses.
No se conocen bien los factores que promueven la transición a las siguientes fases de la enfermedad, pero los estudios citogenéticos y moleculares muestran nuevas alteraciones: la aparición de un segundo cromosoma Filadelfia, de una trisomía del cromosoma 8 o de una deleción p17.
El enfermo presenta fiebre, aumento de la anemia y sus consecuencias, dolores óseos.
En las pruebas analíticas aparece aumento de los basófilos (por aumento de blastos), hipereosinofilia, anemia y trombocitopenia.
Como consecuencia, aparecen infecciones, trombosis y/o hemorragias.

6.1.3 Fase Blástica

El 80% de los casos evolucionan a leucemia mieloblástica aguda (LMA), y el 20% a leucemia linfoblástica aguda (LLA), con mejor pronóstico.
La clínica es de curso tormentoso, con anemia severa, infecciones de repetición, hemorragias y trombos, alteraciones multiorgánicas por infiltración linfocítica, signos de leucostasia.

La clínica es indistinguible de leucemia aguda, y hay que hacer el diagnóstico diferencial por técnicas de biología molecular. La proteína resultante del gen híbrido presenta diferentes tamaños según la patología (190 KDa en la LLA; 210 KDa en la crisis blástica de la LMC).

6.2. DIAGNÓSTICO [6]

6.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Fase crónica

En sangre periférica se ve leucocitosis, con menos de un 2% de blastos y en médula ósea proliferación de granulocitos, con disminución del tamaño de los precursores eritroides y megacariocíticos.

Fase acelerada

Definida por cualquiera de los siguientes criterios (OMS):
Blastos del 10 al 19% de leucocitos en sangre periférica y/o células de médula ósea nucleada.
Basófilos en sangre periférica ≥ 20%.
Trombocitopenia persistente (<100 x 10^9/L) no relacionada a la terapia, o trombocitosis persistente (>1000 x 10^9/L) que no responde a tratamiento.
Incremento del tamaño del bazo y no respuesta a la terapia.
Evidencia citogenética de evolución clonal.

Fase blástica

Definido por cualquiera de los siguientes criterios (OMS)
Blastos ≥20% de leucocitos en sangre periférica o células de médula ósea nucleada.
Proliferación blástica extramedular.
Focos grandes o grupos de blastos en biopsia de médula ósea.

6.2.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen condiciones asociadas que afectan la presencia de emésis, estos son:

- Reacción Leucemoide
- Leucemia Mielomonocítica Juvenil
- Leucemia Mielomonocítica Crónica
- Leucemia Mieloide Crónica Atípica
- Leucemia Eosinofílica Crónica

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. DE PATOLOGÍA CLÍNICA

El frotis de sangre periférica muestra leucocitosis con recuento de aproximadamente 100,000/ml. La fórmula leucocitaria suele mostrar prácticamente todas las células de la serie neutrofílica, de mieloblastos a neutrófilos maduros. Los blastos son generalmente menos de 2%. Aunque los neutrófilos son morfológicamente normales, son citoquímicamente anormales (la fosfatasa alcalina leucocitaria es baja). Una baja fosfatasa alcalina leucocitaria excluye una leucocitosis reactiva o reacción leucemoide y policitemia vera. Una basofilia absoluta es universalmente encontrada en sangre periférica de los pacientes con LMC y una eosinofilia absoluta es observada en un 90% de casos.

La monocitosis absoluta es infrecuente, aunque el porcentaje de monocitos es típicamente bajo (<3%).
La cuenta de plaquetas puede ser normal o elevada.

Biopsia de hueso muestra una hiperplasia granulocítica con un patrón de maduración que refleja lo visto en sangre periférica, otros no específicos encuentros incluye una fibrosis reticular.

Hay frecuentemente un área de neutrófilos inmaduros en la zona paratravecular y neutrófilos maduros en la zona intertrabecular.

6.3.2. DE IMÁGENES

De acuerdo a la condición clínica del paciente. Puede ser necesario el descartar patología clínica asociada por lo cual deben solicitarse los estudios de imágenes correspondientes en cada condición clínica.

6.3.3. DE EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Plan de trabajo.
- Historia clínica: Anamnesis y examen físico (evaluar el tamaño del bazo).
- Recuento de leucocitos con fórmula diferencial y recuento de plaquetas.
- Perfil bioquímico.
- HLA, si se considera trasplante alogénico.
- AMO: morfología y Citogenética: cromosoma Filadelfia; t (9; 22) (en un 95% de los casos). A partir de la fase acelerada se pueden detectar, asimismo, trisomías 8 y 9.
- FISH.
- PCR-TR cuantitativo (sangre periférico o médula ósea).

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Dado el origen desconocido de la leucemia mieloide crónica, pese a la relación probada con la mutación del cromosoma Philadelphia, no existen medidas preventivas contra ella, por lo que se recomienda valorar adecuadamente el cuadro clínico para la toma correcta de decisiones que guíen el diagnóstico temprano.

6.4.2. TERAPEÙTICA

TRATAMIENTO DE FASE CRÓNICA [7] [8]

Imatinib 400mg por día [8]

A pesar de estas informaciones alentadoras, cerca del 20 al 30% de los pacientes necesitarán de otros tratamientos, algunos debido a la intolerancia y otros, a la resistencia al Imatinib, causada por mutaciones en el dominio quinasa, las cuales interfieren con la unión al medicamento (entre 42% y 90% de los casos) o por otros mecanismos.

TRATAMIENTO DE LA FASE ACELERADA Y BLÀSTICA

Imatinib 600mg por día (u otro TKI si recibieron Imatinib en la fase crónica).

Si progresaron durante Imatinib: **Dasatinib 140mg al día** [9], Nilotinib 400mg dos veces por día (de no detectarse la mutación T315I) o quimioterapia de inducción seguida por TAMO*

QT de inducción:
Crisis Blástica mieloide: FLAG
Crisis Blástica linfoide: Hyper-CVAD o ECOG

Luego de quimioterapia de inducción TAMO *.

TRATAMIENTO EN PACIENTES INTOLERANTES A IMATINIB

Dasatinib 140 mg VO diario [10]

Tabla 1.- Opciones de tratamiento basado en el estado mutacional del dominio kinase BCR-ABL

Mutación	Recomendación de tratamiento
T315I	Trasplante o ensayo clínico u omacetaxina
V299L	Considera nilotinib u omacetaxina mejor que dasatinib o bosutinib.
T315A	Considerar nilotinib, imatinib, bosutinib u omacetaxina mejor que dasatinib
F317L/V/I/C	Considerar nilotinib, imatinib u omacetaxina mejor que dasatinib.
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Considerar dasatinib, bosutinib u omacetaxina mejor que nilotinib.
Cualquier otra mutación	Considerar imatinib a altas dosis, dasatinib, nilotinib, bosutinib u omacetaxina.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO.

TOXICIDAD POR IMATINIB

Hematológica:

En fase crónica: Neutrófilos <1.0 x 10^9/L y plaquetas <50 000/mm^3.
Fase acelerada y fase blástica: Neutrófilos < 0.5 x 10^9/L y plaquetas < 10 000/mm^3.

No hematológico: Bilirrubinas > 3 x límite superior normal (LSN) o transaminasas hepáticas > 5 x LSN; Depuración de creatinina 20-29 ml/min. Retención de fluidos (efusión pleural, efusión pericárdica, edema y ascitis), calambres musculares y Rash.

* Pacientes candidatos a trasplante de medula seguirán las recomendaciones la guía de trasplante de células progenitoras de la institución

TOXICIDAD POR DASATINIB

Hematológica:

En fase crónica: Neutrófilos <0.5 x 10^9/L y plaquetas <50 000/mm^3.
Fase acelerada y fase blástica: Neutrófilos < 0.5 x 10^9/L y plaquetas < 10 000/mm^3.

No hematológico: Hipertensión arterial pulmonar, retención de fluidos (efusión pleural, efusión pericárdica, edema y ascitis), calambres musculares y Rash.

6.4.4. CRITERIOS DE ALTA

De acuerdo al criterio médico durante la evaluación del tratamiento.

6.4.5. PRONÓSTICO [11]

Tabla 2.- Tipos de calificación de Riesgo

Estudio	Cálculo	Definición de Riesgo por cálculo
Sokal et al, 1984 [12]	Exp 0,0116 x (edad en años-43.4)+(bazo - 7,51)+ 0,188 x ((conteo de plaquetas /700)2 – 0,563) + 0,0887 x (blastos – 2.10)	Bajo < 0,8 Intermedio 0,8 – 1,2 Alto > 1,2
Hasford et al, 1998 [13]	0,666 cuando la edad es >= 50 años + (0,042 x bazo) + 1,0956 cuando el recuento de plaquetas > 1500 000 + (0,0584 x blastos) + 0,20399 cuando los basófilos son > 3% + (0,04 12 x eosinófilos) x 100.	Bajo <= 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480

6.5. COMPLICACIONES [14]

Complicaciones por Imatinib y manejo.

Hematológicos

Neutropenia Grado 3-4: (RAN<1000/mm^3): suspender la droga hasta RAN ≥1500/mm^3, luego reiniciar Imatinib a la dosis de inicio de 400mg. Si hay recurrencia de RAN <1000/mm^3, suspender la droga hasta RAN ≥1500/mm^3, luego reiniciar Imatinib a la dosis reducida de 300mg.

Trombocitopenia grado 3-4: (recuento de plaquetas <50 000/mm^3): suspender la droga hasta un recuento ≥ 75000/mm^3, luego reiniciar a la dosis de inicio de

400mg. Si hay recurrencia de recuento de plaquetas<50 000, suspender la droga hasta conteo ≥75 000/mm3, luego reiniciar a la dosis reducida de 300mg.

Fase blástica y fase acelerada: si la citopénia no está relacionada a la enfermedad, reducir la dosis a 400mg. Si la citopénia persiste 2 semanas, reducir la dosis para 4 semanas, parar imatinib hasta RAN ≥ 1000/mm^3 y recuento de plaquetas ≥ 20 000/mm^3 y luego reiniciar a 300 mg.

El FEC puede ser usado en combinación con Imatinib para pacientes con neutropenia resistente.

No hematológico

Grado 2-3: usar intervenciones específicas, si no responde al tratamiento sintomático tratar como grado 4.

Grado 4: Suspender la droga hasta grado 1 o mejor, luego reiniciar la dosis a 25-33% de dosis reducida, no menos de 300mg. Considerar cambiar a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

No hematológico - hepático

Grado 2: suspender la droga hasta grado 1. Reiniciar al 25 o 33% de la dosis reducida (no menos de 300mg). Evaluar por otras drogas hepatotóxicas que puedan ser contribuyentes para toxicidad, incluido paracetamol. Considerar cambiar a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

Grado 3-4: Considerar cambios a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

Intervenciones específicas.
Diarrea: cuidado de soporte.
Edema: diuréticos, cuidados de soporte.
Retención de fluidos: diuréticos, apoyo de soporte.
Calambres: suplemento de calcio.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSA / DGSP-V.04: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

6.6.1. REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica deben ser referidos para su tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

6.6.2. CONTRA-REFERENCIA

Los pacientes luego de completar el tratamiento deben ser referidos a su lugar de origen con una hoja de contra-referencia donde se indica los procedimientos y tratamiento indicados en cada paciente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). [Online]; 2010 [cited 2014 Junio 1. Available from: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/.
2. Goldman J. Chronic myeloid leukaemia. Br Med J. 1997; 314(7081): 657-660.
3. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic. Blood. 2009; 113: 1619–1630.
4. Björkholm M, Ohm L. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. Clin Oncol. 2011; 29: 2514–2520.
5. Vardiman J, Melo J. Chronic myelogenous leukemia,BCR-ABL1 positive. In Swerdlowsh. et al (eds). WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC. Lyon: IARC;:32-37.
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009; 27: 6041–6051.
7. O'Brien S, Guilhot F, Larson R. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2003; 348: 994-1004.
8. Kantarjian H, Sawyers C. Hematologic and cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002; 346: 645-652.
9. Shah N, Guilhot F. long – term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic – phase chronic myeloid leukemia: follow – up of phase 3 study. Blood. 2014; 123: 2317-2324.
10. Rogers G, Hoyle M. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012; 16(22): 1-410.
11. Sokal J, Cox. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63: 789–799.
12. Sokal J, Cox E, Baccarani M. Prognostic discrimination in good- risk chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63: 789-799.
13. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R. A new prognostic score forsurvival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing commitee for the collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 850-858.
14. NCCN. Chronic myeloid leukemia NCCN V1.2016. In NCCN Guidelines; 2015; EE.UU.