



COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de Práctica Clínica

.....

para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes

Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9

Centro Nacional de Investigación
en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna,
diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia
Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños,
niñas y adolescentes.
Guía No. 9

ISBN: 978-958-8838-11-3

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL "En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social", de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUÍZ GÓMEZ
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTÍZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad



CARLOS FOSECA ZÁRATE
Director General

PAULA MARCELA ARIAS PULGARÍN
Subdirectora General

ARLEYS CUESTA SIMANCA
Secretario General

ALICIA RÍOS HURTADO
Directora de Redes de Conocimiento

CARLOS CAICEDO ESCOBAR
Director de Fomento a la Investigación

VIANNEY MOTAVITA GARCÍA
Gestora del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

RAQUEL SOFÍA AMAYA ARIAS
Subdirección de Difusión y Comunicación



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
DE ANTOQUIA
1883

Grupo Desarrollador de la GUÍA (GDG)

INVESTIGADORA PRINCIPAL – LÍDER DE LA GUÍA

ADRIANA LINARES BALLESTEROS

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Bioética, Profesional de la Salud, Clínica de Marly, Clínica Colsubsidio, Profesora Asociada Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DESARROLLADOR

ANA MARCELA TORRES AMAYA

Química Farmacéutica, Magíster en Epidemiología Clínica, Gerente Editorial. Grupo Cochrane ITS. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud. Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora Metodológica.

HELVERT FELIPE MOLINA LEÓN

Médico Cirujano, Magíster en Metodologías de Investigación en Salud, Profesor Investigador, Fundación Sanitas, Experto en Investigación Cualitativa.

SUBGUÍA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

MARTHA PATRICIA VIZCAÍNO VALDERRAMA

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Hematooncología Pediátrica, Gerencia de Calidad y Auditoría en Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Coordinadora Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología Líder sub-guía.

LEILA MARTÍNEZ BELTRÁN

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncóloga Pediatra, Clínica Infantil Colsubsidio, Clínica del Niño, Hospital Militar Central. Experta temática.

LILIANA DEL CARMEN DE LOS REYES VALENCIA

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncóloga Pediatra, Clínica Infantil Colsubsidio, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología (modificado), Experta temática.

JOHN EDGAR LOPERA MARÍN

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría-Puericultura, Oncólogo Pediatra, Epidemiología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Hospital San José. Experto temático

JOHN EDWIN FELICIANO ALFONSO

Médico Cirujano, Especialista en Estadística, Magíster en Epidemiología Clínica, Coordinador Epidemiológico de la sub-guía.

PABLO VÁSQUEZ HOYOS

Médico Cirujano, Especialista en Cuidado Crítico Pediátrico-Pediatría, Magíster en Epidemiología Clínica, Residente Cuidado Crítico Pediátrico, Universidad Nacional de Colombia, Revisor.

FERNANDO PERALTA PIZZA

Médico Cirujano, Estudiante de Maestría en Salud Pública, Revisor.

WINSTON TORRES

Enfermero. Fundación Universitaria Sanitas. Revisor.

DIANA DUARTE

Enfermera. Estudiante de Maestría en Investigación en Enfermería. Saludcoop.

SUBGUÍA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

OSCAR RAMÍREZ WURTTENBERGER

Especialista en Pediatría-Oncohematología Pediátrica, Magíster en Epidemiología Clínica, Oncohematólogo Pediatra, Líder de la Subguía.

VIVIANA LOTERO DÍAZ

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría-Oncohematología Pediátrica, Oncohematóloga Pediatra, Fundación Valle de Lili, Experto temático.

MAURICIO RODRÍGUEZ GODOY

Odontólogo, Especialista en Cirugía Oral y Estomatología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Salud Oral, Facultad de Odontología e Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Epidemiológico de la sub-guía.

EDNA CATHERINE GUZMÁN ARIAS

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica, Clínica Colsanitas, Revisora.

YURI MARCELA TORRES

Enfermera, Maestría en Investigación en Enfermería (c). Revisora.

FRANCY ORTIZ

Médico cirujano. Especialista en Pediatría, Oncohematología. Fundación Hospital de la Misericordia. Revisor.

DIEGO MEDINA VALENCIA

Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Gerencia Hospitalaria, Pediatra Oncohematólogo, Fundación Valle de Lili, Colaborador.

EQUIPO DE DIRECCIÓN

DIRECTOR GENERAL:

RODRIGO PARDO TURRIAGO

Médico Cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

COORDINADORA ACADÉMICA:

PAOLA ANDREA MOSQUERA MÉNDEZ

Psicóloga, Especialista en Epidemiología, Magíster en Política Social, Candidata a Doctora en Salud Pública, Investigadora Asociada, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia.

COORDINADOR DE GUÍAS:

EDGAR CORTÉS REYES

Fisioterapeuta-Economista, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Director del Departamento de Movimiento Corporal Humano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

GERENTE ADMINISTRATIVO:

RICARDO LOSADA SAENZ

Ingeniero Industrial, Magíster en Suficiencia Investigadora y Magíster en Salud Pública, Gerente de la Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología.

DOCUMENTALISTA:

SARA JULIETA ROMERO VANEGAS

Psicología, Candidata a Magíster en Psicología con líneas en Neuropsicología Clínica y Cognoscitiva, Docente de Psicología e Investigadora Asociada de la Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

MARIO GARCÍA MOLINA

Economista, Magister en Historia, Doctor en Economía. Grupo de Investigación GITIACE, Profesor Titular, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador General Evaluaciones Económicas y Coordinador Evaluaciones Económicas GAI Leucemias y Linfomas.

LILIANA ALEJANDRA CHICAIZA BECERRA

Administradora de Empresas, Especialista en Evaluación Social de Proyectos, Doctora en Economía y Gestión de la Salud. Grupo de Investigación GITIACE, Profesora Titular, Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora de Evaluaciones Económicas GAI Embarazo.

JORGE AUGUSTO DÍAZ ROJAS

Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacología, Magister en Ciencias Económicas. Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Evaluaciones Económicas GAI ITS.

CARLOS JAVIER RINCÓN RODRÍGUEZ

Estadístico, Magister en Epidemiología Clínica.

GIANCARLO ROMANO GÓMEZ

Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

JOSÉ RICARDO URREGO NOVOA

Químico Farmacéutico, Especialista en Administración y en Farmacología, Magister en Toxicología y en Administración. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

FREDY RODRÍGUEZ PAEZ

Médico Cirujano, Especialista Evaluación Social de Proyectos, Magister en Salud Pública.

MARÍA DE LOS ÁNGELES BERMÚDEZ RAMÍREZ

Bacteriólogo y Laboratorista Clínico. Especialista en Administración y Gerencia en Sistemas de Gestión de la Calidad. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

JAIRO ALEXANDER MORENO CALDERÓN

Ingeniero Industrial. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

NELLY ASTRID MORENO SILVA

Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

MABEL JULIET MORENO VISCAYA

Economista, Especialista en Estadística. Grupo de Investigación GITIACE.

SANDRA PAOLA OVIEDO ARIZA

Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

VÍCTOR ALFONSO PRIETO MARTÍNEZ

Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

HOOVER QUITIAN REYES

Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DE EVALUACIÓN DE EQUIDAD

JAVIER HERNANADO ESLAVA SCHMALBACH

Médico Anestesiólogo, Universidad Nacional de Colombia, Magister en Dirección en Universitaria, Universidad de los Andes, Magister en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Doctorado en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia..

ANA CAROLINA AMAYA ARIAS

Psicóloga, Especialista en Teorías, métodos y técnicas en investigación social, Candidata a Magister en Epidemiología Clínica, Investigadora Asociada Instituto de Investigaciones Clínicas. Grupo de Equidad en Salud.

ANGELA MARCELA GORDILLO MOTATO

Nutricionista, Universidad Nacional de Colombia Magister en Estudios Políticos, Instituto de Estudios Políticos y Relaciones Internacionales IEPRI, Universidad Nacional de Colombia, Investigadora del Observatorio de Seguridad Alimentaria y Nutricional – OBSAN.

EQUIPO DE COMUNICACIONES

CARLOS HERNÁN CAICEDO ESCOBAR

Ingeniero Metalúrgico y Administrador de Empresas, Especialista en Gestión Tecnológica y en Sistemas de Información, Magister en Investigación, Magister en Ciencias de la Gestión, Profesor Asociado Facultad de Ingeniería; Director del Instituto de Comunicación y Cultura, Universidad Nacional de Colombia.

VIVIAN MARCELA MOLANO SOTO

Comunicadora Social-Periodista, Magister en Estudios Políticos, Asesora del Instituto de Comunicación y Cultura, Universidad Nacional de Colombia. Experta en comunicaciones.

SILVIA ANGÉLICA PUERTAS CÉSPEDES

Lingüista, Asistente del Equipo de Comunicaciones, Universidad Nacional de Colombia.

EDNA PAOLA CORDOBA CORTÉS

Profesional en Estudios Literarios, Asistente del Equipo de Comunicaciones. Universidad Nacional de Colombia.

LEIDY JOHANNA CEPEDA SAAVEDRA

Enfermera, Enfermera Jefe, Clínica El Bosque, Profesional en el manejo de comentarios de la página web de la Alianza Cinets

LEONARDO ANDRÉS ANCHIQUE LEAL

Ingeniero de Sistemas, Webmaster, Consultor, Administrador de la página web del Proyecto de Guías de Atención Integral.

JOHN FREDY UMAÑA ECHEVERRI

Diseñador Gráfico, Universidad Nacional de Colombia. Diagramador Guías de Práctica Clínica.

EQUIPO DE COORDINACIÓN DE GUÍA DE PACIENTES

MARISOL MORENO ANGARITA

Fonoaudióloga, Magister en comunicación, Ph.D en Salud Pública, profesora asociada a la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Asesora en comunicaciones.

LINA PAOLA BONILLA MAHECHA

Fonoaudióloga, Magister en Comunicación y Medios (c). Experta en comunicaciones.

EVALUACIÓN EXTERNA DE LA GAI:

MARIO TRISTAN

Médico, Epidemiólogo, Director en IHCAI FOUNDATION- COCHRANE CENTRAL AMERICA & CARIBBEAN BRANCH.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARTICIPANTES:



Contenido

2	Grupo desarrollador	
14	Usuarios participantes	
29	Introducción	
29	Objetivos	
31	Declaración de conflictos de interés	
34	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	
	Detección en atención primaria de leucemias	
	Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de leucemias	
	Signos y síntomas de Leucemia Linfoide Aguda para el primer nivel de atención	
	Factores de riesgo para la aparición de leucemia linfoide aguda en edad pediátrica	
	Diagnóstico de leucemia linfoide aguda	
	Estadificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoide Aguda	
	Manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda en Edad pediátrica	
		<ul style="list-style-type: none">• Manejo de LLA en adolescentes• Tratamiento de LLA por etapa de manejo• Fase de inducción• Cardioprotectores• Fase post-inducción• Fase de mantenimiento• Radioterapia en pacientes con LLA y compromiso a sistema nervioso central• Factores estimulantes de colonia de granulocitos
		Seguimiento de pacientes pediátricos con LLA
		<ul style="list-style-type: none">• Pruebas diagnósticas para el seguimiento durante y al final de tratamiento• Periodicidad de consulta y paraclínicos de seguimiento al fin de tratamiento
		Factores asociados al desarrollo de secuelas en pacientes pediátricos que finalizan tratamiento
		Bibliografía

53

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Detección en atención primaria de leucemias

Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de leucemias

Signos y síntomas de Leucemia Mieloide Aguda para el primer nivel de atención

Factores de riesgo para la aparición de leucemia mieloide aguda en edad pediátrica

Diagnostico de leucemia mieloide aguda

Estadificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnostico confirmado de Leucemia mieloide Aguda

Manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda en Edad pediátrica

- Generalidades
- Tratamiento de inducción
- Tratamiento post-remisión (consolidación)
- Transplante alogénico con células madres hematopoyéticas

Seguimiento de pacientes pediátricos con LMA

- Medición de enfermedad residual mínima
- Seguimiento posterior al tratamiento

65

DETECCION Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Generalidades

Pruebas diagnosticas para confirmación de LPA en población pediátrica

Eficacia de ATRA en un esquema de quimioterapia y antraciclinas

Eficacia de cambiar Daunorubicina por otra antraciclina en el esquema de quimioterapia

Eficacia de Trióxido de arsénico a un esquema de quimioterapia

Eficacia de quimioterapia intratecal en un esquema de quimioterapia

Evaluación de enfermedad mínima residual

Bibliografía

68

PREGUNTAS GENERALES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.

Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños, niñas y adolescentes con leucemias y linfomas

Estrategia de prevención de lisis tumoral

Cambios emocionales de los niños con cáncer

Efectividad de cardioprotectores

73

ANEXOS

1 modulo AIEPI atención temprana

2 Algoritmos de manejo

USUARIOS PARTICIPANTES

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

ACHOP-INC	Amaranto Suarez
Saludcoop	Esteban Hernandez
OMNICER	Mónica Medina (Directora)
Ministerio de Salud	Leonardo Arregoces.
Fundación Leucemia y Linfoma	Yolima Méndez
Instituto Nacional de Salud	Margareth Raba
Instituto Nacional de Salud	Nidia Gonzalez
Fundación Colombiana de Leucemia y linfoma	Natalia Arias
OICI	Soledad López
Sanar	Michael Parra

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

ACHOP-Hospital Federico Lleras Acosta	Patricia Montenegro
ACHOP-INC	Martha Piña
Ministerio de Salud	Leonardo Arregocés
Instituto Nacional de salud	Maritza Gonzalez
Instituto Nacional de salud	Miguel Castro
Fundación Colombiana de Leucemia y linfoma	Natalia Arias
ACHOP- HOMI	Mauricio Chaparro
Representante de pacientes	Yipsel Chaparro
Representante de pacientes	Andrea García
Representante de pacientes	Aidé Rueda

PARTICIPANTES EN CONSENSOS DE EXPERTOS GUIAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

EXPERTOS PARTICIPANTES EN CONSENSO GUIA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA		
NOMBRES	CIUDAD	INSTITUCION
Mauricio Chaparro	Bogotá	Fundación Hospital La Misericordia
Javier Mauricio Cortés Bernal	Bogotá	Fundación Hospital La Misericordia
Jesús Ardila Novoa	Neiva	Clínica Salucoop Neiva
Sandra Patricia Garcés Sterling	Bogotá	Fundación Cardioinfantil
Bibiana Villa Rojas	Manizales	Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja
Esteban Francisco Hernández Flórez	Cúcuta	Hospital Universitario Erasmo Meoz
Fabio Restrepo Ángel	Bogotá	Universidad Nacional/ Fundación Hospital La Misericordia
Jorge Caro Gonzales	Bogotá	Hospital de la Policía Nacional. CIOSAD
Diego Medina Valencia	Cali	Fundación Valle de Lili
Margarita Quintero	Cali	Hospital Universitario del Valle
Hernán Darío Vásquez López	Medellín	Saludcoop Medellín

EXPERTOS PARTICIPANTES EN CONSENSO GUIAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Martha Ligia Piña Quintero	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Agustín Darío Contreras Acosta	Bogotá	Fundación Hospital La Misericordia/ Saludcoop
Diego Iván Estupíñan Perico	Bucaramanga	Clínica San Luis LTDA
Lylliam Patricia Montenegro Aguilar	Ibagué	Hospital Federico Lleras Acosta/ Saludcoop
Ernesto Ruedas Arenas	Bucaramanga	Hospital Universitario de Santander/ Clínica San Luis LTDA.
Oscar Javier Muñoz Narváez	Bogotá	Unidad oncológica clínica universitaria Colombia y Centro de Oncología Clínica del Country
María Adelaida Aristizabal Gil	Medellín	Universidad de Antioquia
Nelson Ramírez Plazas	Neiva	Hospital Universitario de Neiva
Gloria Elena Suarez Vallejo	Medellín	Instituto de Cancerología Clínica Las Américas

EXPERTOS PARTICIPANTES EN CONSENSO DE DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Lina Jaramillo Barberi	Bogotá	Hospital Infantil La Misericordia
Carlos Saavedra Andrade	Bogotá	Fundación Santa Fe de Bogotá
Rocío Orduz	Bogotá	Clínica Universitaria Colombia
Ana María Uribe	Bogotá	Hospital de San Ignacio
Claudia Ortega	Bogotá	Clínica Colsubsidio

Carmen Lucia Roa	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Roberto Jaramillo	Cali	Fundación Pohema
Maryoris Cervantes	Barranquilla	
Jesús Pérez	Barranquilla	Universidad Libre
Alex Pava	Manizales	Instituto Caldense de Patología
Carolina Echeverri	Medellín	Hospital Pablo Tobón/ Clínica de las Américas
Martha Romero	Bogotá	Fundación Santa Fe de Bogotá
Oscar Messa	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Sandra Chinchilla	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Liliana Mendez	Bogotá	Laboratorio Biomolecular
Aida Luz Flórez	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Bibiana Martínez	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Monica Londoño	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología

SISTEMA DE CALIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Para la etapa de formulación de las recomendaciones se han desarrollado dos sistemas: Para los aspectos clínicos de Factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utilizó el sistema SIGN y para tratamiento se utiliza el sistema GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations) debido a que GRADE solo se encuentra validado para este tipo de preguntas clínicas. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se han desarrollado con el método de consenso formal RAND/UCLA.

EL SISTEMA SIGN:

Este sistema utiliza un juicio de ponderación de la evidencia científica junto con la experiencia del GDG.

Niveles de evidencia científica

- 1++ Meta análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Meta análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
- 1- Meta análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- 4 Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A

Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

B

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+

C

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++

D

Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

EL SISTEMA GRADE

El sistema GRADE es un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente, de fácil manejo por los equipos elaboradores de GPC. GRADE permite tomar en consideración los diferentes aspectos que influyen las recomendaciones. (www.gradeworkinggroup.com).

GRADE	FUERTE a favor	DÉBIL a favor	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DÉBIL en contra	FUERTE en contra
RECOMENDACION	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente NO se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención
BALANCE RIESGO-BENEFICIO	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Buenas prácticas

Las buenas practicas son sugerencias basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferente grupos de interés, que aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas practicas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones.

INTRODUCCIÓN

Una Guía de Práctica Clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones dirigidas a apoyar a los profesionales de la salud, pacientes y grupos de interés en la toma de decisiones, que permitan una atención en salud integral basada en la mejor evidencia respecto de las opciones disponibles de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para situaciones clínicas o problemas de salud específicos.

La presente Guía proporciona recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda. Las secciones de factores de riesgo y detección oportuna aplican a todos los niveles de atención en cabeza de médicos generales, médicos especialistas en pediatría y medicina familiar, enfermeras y personal de salud. Los aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento aplican exclusivamente a centros asistenciales de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuenten con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica.

La Guía sintetiza la mejor evidencia existente necesaria para dar recomendaciones acerca de la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda. Las Guías Clínicas del Ministerio, son la referencia para la aplicación de procesos en los 3 niveles de atención como se define en el ámbito asistencial del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia

OBJETIVOS

Proveer una Guía de Atención Integral (GAI) basada en la evidencia que permita:

- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la calidad de vida de los niños y adolescentes supervivientes de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda
- Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los niños, niñas y adolescentes con sospecha clínica y diagnóstico confirmado de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado de primera línea.
- Generar recomendaciones que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia.
- Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica para su confirmación, y tratamiento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Ministerio de la Protección Social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

ABREVIACIONES

- AIEPI: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia.
- BCR/ABL: Gen de fusión de la traslocación 9:22.
- GAI: Guía de Atención Integral.
- GDG: Grupo Desarrollador de Guías.
- EMR: Enfermedad Mínima Residual.
- LDH: Lactato Deshidrogenasa.
- LLA: Leucemia Linfocítica Aguda.
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
- LPA: Leucemia Promielocítica Aguda.
- HIV: Human Immunodeficiency Virus.
- MLL: Gen de Linaje Leucémico Mixto (Mixed Lineage Leukemia) que se encuentra en el cromosoma 11 banda q23.
- MTX: Metotrexate.
- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- PCR: Cadena de Reacción de Polimerasa (Sigla en inglés).
- PTI: Púrpura Trombocitopenica Inmunológica.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- TGO: Aspartato Aminotransferasa.
- TGP: Glutamato Aminotransferasa.
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA:

En los países desarrollados se presenta en forma aproximada 33.000 casos anuales de cáncer en la niñez, en los subdesarrollados 180.000; en los primeros, el 100% de los niños tienen acceso a tratamiento, mientras que en los segundos, es de tan sólo el 20 %. (Howard, 2004)

El cáncer en los niños es distinto al que se presenta en los adultos por tipo de patología, comportamiento clínico, tratamiento y sobrevida. Sin embargo la diferencia más importante radica en que las probabilidades de curación de los niños son 30% más altas que las de adultos de manera global, pudiendo llegar a un 85% de curación. En el 2009 según el DANE, se diagnosticaron en Colombia, 2.000 casos nuevos de cáncer, 38 % en menores de 19 años, el 17% falleció en el primer año, 35 % abandonaron el tratamiento y la tasa de sobrevida global no superó el 43%, comparado con 85% en países más desarrollados. La atención integral oportuna y adecuada de los niños con cáncer puede prevenir las muertes evitables (Perry, 1999). En la actualidad, se presentan diferencias importantes entre los niños y adultos en cuanto al sitio de presentación, tamizaje, prevención, etiología, métodos para el diagnóstico, tipo de tratamiento, pronóstico y seguimiento; ésta es la razón por la cual los niños deben ser atendidos por médicos pediatras especializados en oncohematología.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un trastorno linfoproliferativo clonal que compromete la médula ósea. Se caracteriza por la proliferación de una célula maligna que reemplaza las células normales e infiltra órganos y tejidos, lo que se manifiesta con diferentes grados de falla medular e infiltración extramedular. La LLA es la neoplasia infantil más común, constituye el 23% del total de las neoplasias en niños menores de 15 años (Ries, 1999), es más frecuente en niños hispanos y caucásicos que en menores de raza negra (Smith, 1999; McNeil 2002).

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas originadas en células precursoras de líneas mieloide, monocítica, eritroide, y/o megacariocítica. Según el RPCC, las leucemias globalmente representan alrededor del 40% del total de las neoplasias en personas menores de 14 años, siendo 7.4 por millón de niños, la incidencia estandarizada por edad de las LMA durante el periodo comprendido entre 1994-2003 (Bravo, 2009). La incidencia por grupos de edad es muy estable, excepto en el grupo de 0-4 años donde es ligeramente superior (11.3%) y sin diferencia significativa por género o raza. Sin embargo de forma general, la LMA es más común en la edad adulta (British Comitee for Standards in Haematology, 2009).

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO
Y SEGUIMIENTO DE
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN
NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

1. DETECCIÓN OPORTUNA EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión de un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (AIEPI, 2011).

Grado de recomendación: D	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).*
----------------------------------	--

2. PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LEUCEMIAS

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevivencia de otros países es el diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. (OPS, 2011).

Grado de recomendación: D	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica.
Buena práctica	El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

Grado de recomendación: D	Se sugiere tomar hemograma, extendido de sangre periférico, radiografía del tórax para descartar masa mediastínica.
Buena práctica	La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.

3. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LLA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Los signos y síntomas más comunes de la Leucemia Linfocítica Aguda en edad pediátrica son:

Grado de recomendación: D	Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: palidez, fiebre, anorexia, adinamia, edema, astenia, pérdida de peso, sangrado de piel y mucosas, linfadenopatías, fatiga, cianosis, soplo, taquicardia. dolor en abdomen, distensión abdominal, dolor en huesos, inflamación articular, esplenomegalia/ hepatomegalia, ictericia, nódulos en piel, exoftalmos, vómito, cefalea, convulsiones, edema facial, plétora, tos, masa en el mediastino, ingurgitación yugular, cambio en el comportamiento, circulación colateral, dificultad para orinar, desviación de comisura labial, disminución de la atención/concentración, dificultad para respirar, irritabilidad, malestar general, protrusión ocular, sudoración/escalofrío, sangrado en órganos internos, agrandamiento del testículo.
----------------------------------	---

4. FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

La LLA es la neoplasia infantil más común, constituye el 23% del total de las neoplasias en niños menores de 15 años, es más frecuente en hispanos y caucásicos que en menores de raza negra. A pesar de la investigación desarrollada en LLA, su etiología no ha sido dilucidada. La identificación de factores de riesgo puede contribuir a explicar sus causas, así como establecer patrones de conducta prevenibles y búsqueda de estos factores durante el diagnóstico de la enfermedad. El área de salud pública de países industrializados se encuentra en una búsqueda constante de causas medioambientales como exposiciones a químicos en niños y adolescentes así como la ocupación de los padres. (Cunney 2005; American Cancer Society, 1997).

Grado de recomendación B	Se recomienda la alimentación con leche materna a corto y largo plazo.
---------------------------------	--

Buena práctica	La lactancia materna debe seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
Grado de recomendación B	Se recomienda evitar la exposición prenatal a rayos X y cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas.
Grado de recomendación B	Se recomienda que los niños con peso mayor de 4.000 gramos al nacer sean valorados y vigilados por su médico tratante.
Buena práctica	Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.
Grado de recomendación C	La historia familiar de cáncer debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA.

5. DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

En algunos casos el diagnóstico de LLA no es fácil, se requiere de un grupo multidisciplinario e integral en un centro especializado donde se deberá hospitalizar al paciente para ser atendido por dicho equipo: oncohematólogos pediatras, otros especialistas (cirujano pediatra, psicólogo, nutricionista, odontólogo, trabajador social, entre otros según el caso), enfermeros oncólogos con experiencia en niños.

6. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LLA

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la realización de biopsia de médula ósea en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de Leucemia Linfocítica Aguda sin importar la edad, las características de la muestra del aspirado ni la presencia o no de pancitopenia.
-------------------------------------	---

7. RECOMENDACIONES DE TOMA Y MANIPULACIÓN DE LA MUESTRA

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, genético y biología molecular.*
Recomendación fuerte a favor	La muestra se debe separar en dos tubos, un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para estudio morfológico inmunología y de biología molecular y un tubo con una muestra de 3mL para citogenética y cariotipo.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

8. RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO LLA

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO.
Recomendación fuerte a favor	Si la muestra es un aspirado seco se recomienda realizar inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea usando los siguientes marcadores CD34, CD117, TdT, HLA-DR, MPO, CD3, PAX-5.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el siguiente panel de marcadores: CD10, CD20, CD13, CD33, IgMc, CD38, TdT. Si se sospecha Burkitt se debe adicionar IgM de superficie kappa-lambda.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el siguiente panel de marcadores: CD5, CD7, CD4, CD8, CD1a, CD3s, CD2, TdT.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular: t(9;22), 11q, t(12;21), t(1;19), t(4;11). Si es una LLA Linaje T se debe realizar Deleción 1p. Esta muestra se debe procesar en las primeras 24 horas.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA.*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda el uso de la citometría de flujo adicional a la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central solamente en pacientes que requieren estadificación, no han recibido tratamiento y que recibieron esteroides u otros citotóxicos como tratamiento para comorbilidad diferente a cáncer.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

9. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LLA

Los pacientes con LLA por lo general se clasifican en grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio: edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al diagnóstico, linaje de las células leucémicas, compromiso por infiltración del sistema nervioso central, anomalías citogenéticas y más recientemente de acuerdo a la respuesta al tratamiento y enfermedad mínima residual (EMR). (Sanders, 2009).

Fuerza de recomendación : Fuerte a favor	<p>Se recomienda 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto teniendo en cuenta la edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta a día 8, 15 y fin de inducción.</p> <ol style="list-style-type: none"> Riesgo bajo: edad: 1 a 9.9 años, leucocitos < 20.000/mm³, linaje B, respuesta al día 8 (< 1000 blastos absolutos en sangre periférica), Blastos de menos de 25% morfológicos al día 15, blastos menores de 5% al final de la inducción. EMR día 15 < 0.1%, fin inducción: ≤ 0,01%. Riesgo intermedio: edad : 1 año o mayor de 9.9 años linaje T, compromiso de SNC. EMR día 15: 0,1-10%, fin de inducción 0.01% - ≤ 1%. Riesgo alto: No respuesta al día 8, no respuesta al final de inducción (mas de 5% de blastos morfológicos), genética t(4;11), t(9;22), MLL, BCR/ABL. EMR al día 15: ≥10% y al final de inducción ≥ 1%.
---	---

10. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ÚTILES PARA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Grado de recomendación: B	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por PCR como prueba para estratificación de riesgo en primera opción dada la alta sensibilidad y especificidad.
Grado de recomendación: B	En caso de no contar con PCR, se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por citometría de flujo como prueba para estratificación de riesgo al día 15 y al final de la inducción.
Grado de recomendación: C	Se sugiere realizar la EMR como predictor de recaída en LLA.*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico de Enfermedad Mínima Residual.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico en la evaluación de EMR. Se recomienda realizar estudios de genética molecular según las alteraciones genéticas diagnosticadas en el estudio inicial.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El manejo de la LLA comprende un tratamiento sistémico para control de la enfermedad hematológica y extrahematológica (sistema nervioso central, testículos, ojo y otros sitios). A nivel mundial existen grupos colaborativos de investigación que apoyan el estudio de la LLA en niños (el grupo alemán llamado Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), los norteamericanos Children Oncology Group (COG) o el de St Jude, y el italiano Associazione Italiana Oncología Ematología Pediátrica (AIEOP) entre otros).

Los protocolos de estos grupos en forma general incluyen las siguientes etapas: Inducción a la remisión; profilaxis al sistema nervioso central con o sin radioterapia; consolidación/intensificación; tratamiento de continuación o mantenimiento y en algunos casos específicos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras terapias. (Pui, 2006; Tomizawa, 2004; Schult, 2009).

11. MANEJO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADOLESCENTES

Históricamente, los adultos jóvenes entre 16 y 21 años de edad con leucemia linfooblástica aguda han tenido menor sobrevida global y sobrevida libre de evento comparado con pacientes de menor edad. Esto en parte relacionado a otros factores de riesgo como mayor incidencia de linaje T y presencia de Cromosoma Filadelfia. En la actualidad, varios pacientes mayores de 16 años son tratados con protocolos de adultos quienes pueden tener sobrevida libre de eventos 20% menos que si se tratarán con protocolos pediátricos (Pui, 2011).

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que los adolescentes sean tratados con protocolos pediátricos.*
Buena práctica	Se recomienda vigilar estrechamente a los adolescentes y adultos jóvenes por mayor toxicidad.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

12. TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR ETAPA DE MANEJO

La descripción del manejo se refiere a todos los pacientes con LLA independiente del riesgo. En cada etapa se hace una anotación especial dirigida según riesgo y se divide el tratamiento en dos fases principales la inducción y la postinducción. Todos los pacientes con diagnóstico de LLA para entrar y mantener la remisión requieren de la adherencia a un protocolo de quimioterapia (Karachunskiy A, 2008) que incluye los cuatro elementos principales establecidos en la mayoría de los grupos cooperativos internacionales de investigación, estos son: inducción y postinducción la cual incluye: consolidación, reinducción, profilaxis a sistema nervioso central y la terapia de mantenimiento. (Pui, 2009).

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que todos los pacientes reciban una fase de inducción tan pronto se confirme el diagnóstico y una post inducción.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad y/o dosis con un solo ciclo de re-inducción.
Buena práctica	Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.

13. FASE DE INDUCCIÓN

Todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda requieren de esta etapa inicial denominada Inducción que como su nombre lo dice es inducir la eliminación a través de medicamentos de por lo menos 95% o más de las células tanto malignas como normales en la médula ósea que es el sitio donde se producen las células sanguíneas. (Escherich, 2010).

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad/dosis que incluyan corticoide (prednisolona 60mg/m ²), asparaginasa (5000 u/m ² x 8 dosis), vincristina (1,5 mg/m ² semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina a 30 mg/m ² semanal x 2 dosis).*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto en inducción sean manejados con protocolos de intensidad/dosis aumentada de medicamentos que incluyan prednisolona (60mg/m ²), asparaginasa (5000 u/m ² x 8 dosis), vincristina (1,5 mg/m ² semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina o doxorubicina (30 mg/m ² semanal x 4 semanas).
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda en la fase de inducción el uso de la prednisona a 60 mg/m ² y en la post-inducción dexametasona oral en dosis de 6-10 mg/m ²
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m ² por riesgo de cardiotoxicidad.
Incierta	No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas.
Buena práctica	Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclina y otros antineoplásicos.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

Buena práctica	Se recomienda administrar la antraciclina en infusión continua entre 6 a 24 horas de antraciclina para disminuir la cardiotoxicidad pero se debe vigilar mielotoxicidad.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda L-asparaginasa E. Coli como parte del manejo de la LLA, la dosis varía de acuerdo al protocolo en un rango de 5000 a 25.000 U/m ² .
Buena práctica	La L-asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia a la E.Coli.

14. FASE POS-INDUCCIÓN

La posinducción es la etapa de tratamiento que sigue a la fase de inducción y luego de lograr la remisión o sea de lograr la desaparición de las células neoplásicas. Se define como uno o más períodos de tratamiento intensificados administrados después de la inducción cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos (Escherich, 2010). La terapia de postinducción varía según la asignación de grupos de riesgo. (Pui 2006; Möricke 2008). La posinducción incluye la radioterapia craneal la cual es utilizada en algunos casos específicos. De acuerdo al protocolo establecido algunas de estas fases se repiten secuencialmente. (Arico, 2010; Tallen, 2010).

La terapia de consolidación/reinducción se define como uno o más períodos de tratamiento intensificados administrados después de la inducción, cuyo objetivo es mantener la remisión leucémica continuada y limitar un nuevo crecimiento de células malignas resistentes a los antineoplásicos (Escherich G, 2010). Los antineoplásicos que se incluyen en esta fase son análogos de la inducción para evitar la resistencia cruzada a los medicamentos. Los diferentes esquemas utilizados en la reinducción han permitido identificar los componentes de tratamiento más efectivos para ciertos subtipos de leucemias. Todos los grupos de riesgo se benefician del tratamiento consolidación/reinducción llamada también por algunos grupos intensificación. Esta fase puede abolir el impacto de los factores pronósticos adversos sin modificar el grupo de riesgo preestablecido.

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la quimioterapia pos inducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo.
-------------------------------------	---

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda consolidación, reinducción y mantenimiento a todos los pacientes independiente del riesgo.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda una reinducción para los pacientes de riesgo bajo que incluye corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda una o dos reinducciones para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto que incluya corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa, citarabina y ciclofosfamida.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda reinducción (1 ciclo) para los pacientes de riesgo bajo.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda (1 o 2 ciclos) de reinducción para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto.
Recomendación fuerte a favor	En la terapia de pos inducción se debe usar como esteroide la dexametasona oral (6-10 mg/m ² /día).
Recomendación fuerte a favor	Se recomiendan en fase de consolidación para los pacientes de bajo riesgo dosis de metotrexato de 1 a 2,5 gr/m ² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.
Fuerte a favor	Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo dosis de metotrexato a 5 gr /m ² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda medir niveles séricos de metotrexato a los pacientes que reciban dosis de metotrexato de 5gr/m ²

15. QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

Recomendación fuerte a favor	Todos los pacientes con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, dexametasona y citarabina.*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la quimioterapia intratecal solamente con metotrexato en pacientes con LLA de bajo riesgo.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

16. FASE DE MANTENIMIENTO

En la etapa de mantenimiento, última fase del tratamiento llamada también de continuación se utilizan medicamentos que no han sido administradas en la fase de inducción. A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes esquemas obteniendo mejores resultados con antimetabolitos como mercaptopurina diaria en comparación con tioguanina por ser menos tóxica

y methotrexate semanal. Los refuerzos con diferentes agentes también han sido estudiados a lo largo del tiempo sin mejorar los resultados en la supervivencia global. (Eden, 2010).

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda para todos los pacientes en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina (50-75 mg/m ² /día) y metotrexato (20-25 mg/m ² /semanal).
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda el reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexato con base en el recuento de los leucocitos.
Buena práctica	Se recomienda que la duración de esta fase de tratamiento sea alrededor de 2 años.

17. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LLA Y COMPROMISO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La radioterapia es una forma de tratamiento basado en radiaciones ionizantes, provoca la destrucción celular en los diferentes tejidos manteniendo un daño aceptable en las estructuras adyacentes. Existen diferentes técnicas y tipos de radioterapia que se han modificado con el tiempo, inicialmente en la LLA se planeaba craneoespinal con el objetivo de irradiar de forma homogénea el grupo de células blásticas del espacio subaracnoideo cerebral y espinal. El uso de radioterapia cada día es más limitado por las secuelas neurocognitivas, neuroendocrinas y segundas neoplasias lo que obliga a un manejo integral con neuropediatría, neuropsicología, endocrinología, rehabilitación, apoyo escolar, entre otros. Los grupos de investigación la omiten en pacientes de riesgo estándar y otros grupos reportan el beneficio para los de alto riesgo mostrando resultados similares con dosis de 1200 cGy y 1800 cGy. (Clarke, 2003; Schrappe, 2000).

Recomendación débil en contra	No se recomienda la radioterapia en los pacientes de bajo riesgo.
Recomendación débil a favor	Se sugiere radioterapia encefálica profiláctica (12Gy) en los pacientes con LLA linaje T.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la radioterapia holoencefálica (12Gys) profiláctica en pacientes con alto riesgo de recaída en quienes se programa quimioterapia intratecal triple sin importar las dosis de metotrexato sistémico recibidas en fase de consolidación.

18. EFECTIVIDAD DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS COM TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS

Los regímenes de quimioterapia intensiva aunada a las medidas de soporte han contribuido al incremento dramático en la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer en las últimas décadas. Los niños con cáncer quienes reciben quimioterapia a altas dosis tienen un riesgo alto de infecciones severas mientras están en el período de neutropenia, la frecuencia y severidad de infecciones está directamente relacionada a la severidad y duración de la neutropenia (Wittman B, 2006). Los factores estimulantes de colonias de granulocitos son un grupo de citoquinas que regulan la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. Tiene como función: disminuir la incidencia y la duración de la neutropenia febril, el tiempo de hospitalización y los requerimientos de antibióticos; existen algunos grupos colaborativos que no lo recomiendan y otros estudios no han sido concluyentes. (Sasse EC, 2005).

Recomendación por consenso de expertos	No se recomienda el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LLA.
---	--

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

19. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Al finalizar el tratamiento es importante citar al paciente de forma periódica como hemograma y extendido de sangre periférica. Los objetivos de este seguimiento son determinar secuelas tempranas y tardías, identificar recaída, velar por la integración del paciente con su entorno social y familiar. Se ha sugerido control por el médico hematocólogo pediatra con hemograma inicialmente en forma trimestral, luego semestral y posteriormente a los 5 años de forma anual. Dentro de las secuelas es importante vigilar talla baja, obesidad, problemas de aprendizaje, cardiomiopatías, neuropatías, fertilidad, segundas neoplasias, entre otras. (Smith, 2010).

Grado de Recomendación: B	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo) en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo.
Grado de Recomendación: B	Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea, al final de inducción y al final del tratamiento en médula ósea.
Buena práctica	Se recomienda que la citometría de flujo sea realizada por personal entrenado en esta prueba.
Grado de Recomendación: C	Se sugiere realizar EMR como predictor de recaída en LLA.

20. SEGUIMIENTO

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 meses durante el primer año. • Cada 3 a 4 meses durante el segundo año. • Cada 6 meses durante el tercer año. • Cada año desde el cuarto año en adelante.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar hemograma y extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita.

21. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SECUELAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA QUE FINALIZAN TRATAMIENTO

El incremento de la supervivencia y las posibilidades reales de curación de los niños con LLA ha hecho que se preste más atención a los efectos a largo plazo de su tratamiento. La poliquimioterapia y la radioterapia pueden originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, la capacidad intelectual, la función cardiopulmonar y la función gonadal, y pueden aparecer además neoplasias secundarias y afectaciones de distintos aparatos y sistemas. Desde el punto de vista psicológico y social, se destacan problemas escolares, dificultades laborales, conflictos psicosociales y crisis de autoestima. Producto de la terapia transfusional es posible, además, la adquisición de infecciones crónicas sobre todo de naturaleza viral. (Langerbrake, 2000; Leung, 2000).

Grado de Recomendación C	Se sugiere seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neurocognitivas: valoración por neuropsicología y neuropsicología.
Buena práctica	Se recomienda a las instituciones educativas brindar a los pacientes el apoyo académico ajustado de acuerdo a las necesidades durante y después del tratamiento.
Grado de Recomendación B	Se recomienda seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas: baja talla, osteonecrosis, obesidad, diabetes, alteraciones del desarrollo sexual u otros trastornos hormonales, deben ser valorados por endocrinología pediátrica.
Grado de Recomendación C	Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

Nota: Para mayor información de las referencias bibliográficas y evidencia asociada a las recomendaciones, favor remitirse a la versión completa de esta guía.

1. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, Manabe A, Saha V, Baruchel A, Vetterranta K, Horibe K, Benoit Y, Pieters R, Escherich G, Silverman LB, Pui CH, Valsecchi MG. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4755-61.
2. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, Lipshultz SE, Camitta BM. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). Blood. 2011 Jul 28;118(4):874-83.
3. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al.: Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. J Clin Oncol 27 (31): 5168-74, 2009.
4. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood 111 (12): 5477-85, 2008.
5. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, et Al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010 Feb;24(2):255-64.
6. Eden OB, Harrison G, Richards S, Lilleyman JS, Bailey CC, Chessells JM, Hann IM, Hill FG, Gibson BE. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-1997. Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia. 2000 Dec;14(12):2307-20.
7. Eden TO, Pieters R, Richards S; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia-an individual patient data meta-analysis involving 5659 children. Br J Haematol. 2010 Jun; 149(5):722-733. Epub 2010 Mar 16
8. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, et Al. Cooperative study group for childhood

- acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):298-308.
9. Howard SC, Pedrosa M, Mecneide L, Pedrosa A, Pui CH, cols. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource Poor Area. *JAMA*. 2004; 291:2471-2475. Experiencia Mexico, Centro America
 10. Kamps WA, Bökkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, Veerman AJ, Weening RS, et Al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia*. 2002 Jun;16(6):1099-111.
 11. Liang DC, Yang CP, Lin DT, Hung IJ, Lin KH, Et Al. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):397-405.
 12. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M. Et Al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4477-89.
 13. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Metzger ML, Bhojwani D, Inaba H, Raimondi SC, Onciu M, Howard SC, Leung W, Downing JR, Evans, Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia; *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):386-91. Epub 2010 Dec 20
 14. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, Camitta BA. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010 Feb; 24(2):355-70.
 15. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC, Shah PS, Beyene J, Sung L. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011 Aug;25(8):1232-8. doi: 10.1038/leu.2011.84. Epub 2011 Apr 29.
 16. Van Dalen EC, Raphael MF, Caron HN, Kremer LC Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006647.
 17. van Tilburg CM, Sanders EA, Nibbelke EE, Pieters R, Revesz T, et Al. Impact of reduced chemotherapy treatment for good risk childhood acute lymphoblastic leukaemia on infectious morbidity. *Br J Haematol*. 2011 Feb;152(4):433-40.
 18. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2006 Jun;32(4):289-303. Epub 2006 May 5.

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO
Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA EN
NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

1. DETECCIÓN OPORTUNA EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión de un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. La clasificación posible de cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (OPS, 2011).

Grado de Recomendación: D	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI).
----------------------------------	---

2. PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LEUCEMIAS

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de sobrevivencia de otros países es el diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y la iniciación tardía, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. (OPS, 2011).

Grado de Recomendación: D	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología, hematología, oncohematología pediátrica.
Buena práctica	El centro asistencial debe contar con interdependencia e integridad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Grado de Recomendación: D	Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférica, función hepática, renal, electrolitos, LDH, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, coprológico, perfil viral: hepatitis B/C y HIV.
Buena práctica	La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.

3. SÍGNOS Y SÍNTOMAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Los signos y síntomas más comunes de Leucemia Mieloide Aguda en edad pediátrica son:

Grado de Recomendación: D	Se sugiere evaluar por los siguientes signos y síntomas de leucemia mieloide aguda en población pediátrica: adinamia-débilidat adenopatias, dolor abdominal, esplenomegalia, dolor de cabeza, hepatomegalia, dolores oseos, hipertrofia gingival, fiebre, masas (cloromas): retro-oculares, mediastinales-cuerpos vertebrales, irritabilidad, nodulos subcutaneos, infecciones, palidez, perdida de apetito, papiledema, perdida de peso, paralisis facial o en extremidades, sangrados en mucosas y/o piel, petequias-equimosis, vomito protrusión ocular (exoftalmos).
----------------------------------	--

4. FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Aunque las Leucemias agudas se consideran el cáncer más frecuente de la infancia, el subgrupo de las leucemias mieloides agudas es el menos común de estas, siendo alrededor del 25% de todas las leucemias de la niñez, por lo tanto el estudio de la etiología de este subgrupo de enfermedades ha sido limitado. Dentro de los factores de riesgo no genéticos se ha considerado la exposición prenatal a rayos X, exposición materna durante la gestación a tabaco, alcohol, virus, pesticidas y medicaciones, derivados del benceno, agentes alquilantes, derivados de las epidofilotoxinas y la radiación ionizante. Se ha asociado una historia familiar de cáncer con el desarrollo de leucemias infantiles, especialmente de órganos hematopoyéticos para LMA y de órganos sólidos para LLA. (Maligne 2009; Welte 2006; Maserati 2009).

Grado de Recomendación: B	Se recomiendan las acciones tendientes a evitar el consumo de alcohol durante la gestación, y prolongar la lactancia materna al menos hasta los 6 meses de edad.
----------------------------------	--

Grado de Recomendación: C	Se sugiere interrogar por la historia familiar de cáncer, especialmente si es de origen hematopoyético durante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LMA.
Buena práctica	Se recomienda que los pacientes con síndromes genéticos conocidos de predisposición a la ocurrencia de las Leucemias Mieloides Agudas como la trisomía 21, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, la agamaglobulinemia congénita, síndrome de Li-Fraumeni, Anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, síndrome de Poland, la Neurofibromatosis y la enfermedad de Kostmann, deben tener seguimiento por hematología pediátrica.

5. DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Para el diagnóstico de la LMA se debe tener en cuenta los signos y síntomas que presenta el paciente. En el examen físico el médico busca la presencia de aumento de ganglios, el tamaño del hígado o bazo, manifestaciones de anemia, sangrado e infección, alteraciones visuales o neurológicas entre otras y serán necesarios tomar una serie de exámenes que detecten la presencia de las células anormales. Mediante un hemograma completo se determina niveles de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Los glóbulos blancos pueden estar disminuidos, normales o elevados. En sangre periférica se busca la presencia de células inmaduras anormales llamadas blastos. Los glóbulos rojos y las plaquetas pueden estar normales o disminuidos. (Dohner, 2010) después del punto de disminuidos anotar: Para un diagnóstico de LMA se requiere un conteo de $\geq 20\%$ de blastos. El porcentaje de blastos y la evaluación del grado de maduración y de anomalías displásicas se deben determinar, en lo posible, de contar al menos 200 células en el frotis de sangre periférica, o de 500 células en el mielograma, coloreadas con Wright-Giemsa o May-Grünwald Giemsa. Además de los mieloblastos, se consideran como equivalentes a blastos los monoblastos y promonocitos en la LMA monoblástica/monocítica, y los megakarioblastos en la LMA megakariocítica (Vardiman 2008). En el caso de presentar blastos positivos para t(8;21) y inv(16)/t(16;16) no es necesario tener recuentos $\geq 20\%$ para hacer el diagnóstico.

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, genético y de biología molecular.
-------------------------------------	--

Recomendación fuerte a favor	El estudio morfológico se hace en los mielogramas realizados con la muestra directamente tomada del aspirado de médula ósea.
Recomendación fuerte a favor	La muestra se debe separar en dos tubos, un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para estudio morfológico, inmunofenotipo y de biología molecular y un tubo con una muestra de 3mL para citogenética y cariotipo.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células, si no es posible realizar el mielograma, debe hacerse conteo a 200 células de sangre periférica. El estudio inmunológico y genético deberá realizarse de la muestra de médula ósea, si por el estado clínico del paciente no es posible tomar muestra de médula ósea se deberá realizar en sangre periférica.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda utilizar para el diagnóstico de LMA, el punto de corte de $\geq 20\%$ de blastos ya sea en FSP o en el Mielograma. Se podrá hacer diagnóstico de LMA si hay $< 20\%$ de blastos con t(8;21) o inv(16) o t(16;16).
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO.
Recomendación fuerte a favor	Si el diagnóstico de linaje corresponde a una LMA, se recomienda el siguiente panel de marcadores: CD15, CD117, HLA-DR, CD64, CD7, CD56, CD14, CD33, CD11b, CD13, CD16, CD36. Si se sospecha M6 o M7 se recomienda adicionar los marcadores: CD61, CD71.
Recomendación fuerte a favor	Si la muestra da como resultado un aspirado "seco" se recomienda realizar inmunohistoquímica de biopsia de médula ósea usando los siguientes marcadores CD34, CD117, TdT, HLA-DR, MPO, CD3, PAX-5 y se debe usar la parte de la muestra tomada para la biopsia, preservada en solución salina para citometría.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo y realizar los siguientes estudios por FISH y/o Biología Molecular: t(8;21), inv,t(16), t(15;17), 11q, FLT-3, NUCLEOFOSMINA. Esta muestra se debe procesar en las primeras 24 horas.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar tempranamente los estudios de HLA clase I (A,B,y C) y II (DRB1) al paciente, sus hermanos biológicos y a sus padres. Con el fin de identificar posible donante de células madres hematopoyéticas.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico al final de la inducción.

6. CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LMA

Las LMAs son un grupo heterogéneo de enfermedades. Esta heterogeneidad fue reconocida inicialmente morfológicamente, derivándose la clasificación FAB. Aunque se ha intentado correlacionar los diferentes tipos de LMA con su presentación clínica y pronóstico, esta no ha sido buen marcador, excepto tal vez, para las leucemias clasificadas como promielocíticas. Las anomalías citogenéticas de las células tumorales en el cariotipo han sido más útiles que la morfología para establecer subgrupos de respuesta a los tratamientos actuales. La combinación de la morfología con los hallazgos del cariotipo ha sido utilizada para intentar dirigir los tratamientos. (Schlenk 2008).

Grado de recomendación: B	Se recomienda utilizar una clasificación de riesgo para poder dirigir el tratamiento de las LMA de novo.*
Grado de recomendación: B	Se recomienda utilizar la siguiente clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niños, niñas y adolescentes < 15 años: Riesgo favorable: las leucemias que tienen t(8;21), la inv(16), o la t(16;16). Esto independiente de que se encuentren otras alteraciones citogenéticas. En niños >3 años se recomienda realizar los estudios NPMc y ITD-FLT3. Si el paciente es NPMc positivo y ITD FLT3 negativo clasificarlo como de bajo riesgo. Riesgo intermedio: Los pacientes no clasificados como favorables o desfavorables. Riesgo desfavorable: Las leucemias que tienen anomalías del cromosoma 12, monosomía 7, anomalías del brazo largo del cromosoma 5, t(6;9) y la t(9;22), pacientes con citogenética normal pero ITD-FLT3 positivo.
Grado de recomendación B	Se recomienda que los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima residual $\geq 1\%$ en médula ósea tomada entre el día 12 a 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable.
Grado de recomendación B	Si el paciente tiene >5% de blastos luego del 2 ciclo de inducción se considera que no está en remisión completa y sale del alcance de tratamiento de esta guía.
Grado de recomendación B	Se recomienda para los pacientes mayores de 15 años utilizar la clasificación de riesgo utilizada para adultos.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

Grado de recomendación B	La clasificación de riesgo recomendada >15 años: Riesgo favorable: t(8;21), inv(16) o t(16;16), NPMc positivo y ITD-FLT3 negativo (con citogenética normal). CEBPA mutado (con citogenética normal). Riesgo intermedio: Los pacientes no clasificados como favorables o desfavorables. Riesgo desfavorable: abn(3q) (excluyendo t(3;5) inv(3) /t(3;3), +(5q),del(5q), -5, -7, +(7q)/del(7q), t(6;11), t(10;11), t(11q23) excluyendo t(9;11), t(9;22), -17/abn(17p) Cariotipo complejo ≥ 3 anomalías no relacionadas. Cualquiera de estas características los hace de riesgo desfavorable.
Grado de recomendación B	Se recomienda realizar estudio de enfermedad residual mínima por citometría de flujo de muestra de médula ósea, entre el día 12 a 14 de terminado el primer ciclo de inducción.
Buena práctica	Se recomienda realizar mielograma después del segundo ciclo de inducción para evaluar estado de remisión completa. Considerando como remisión completa si el paciente tiene en sangre periférica neutrófilos >1.000, plaquetas >100.000 y <5% de blastos en el mielograma.

7. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

El objetivo de la fase de inducción es realizar una citorreducción masiva de la enfermedad tumoral y reestablecer la función medular. Sin embargo solamente la fase de inducción no es suficiente para lograr remisiones a largo plazo por lo que se hace necesario continuar con terapia post-remisión. (Carey, 1975; Ellison, 1968; Spiers, 1977; Cuckle, 1979). Entre el grupo de medicamentos estudiados más efectivos contra las LMA se encuentran la Citarabina y las antraciclina. La combinación de estos dos medicamentos se considera como la base del tratamiento de inducción de las LMA "de novo", no promielocítica (Ellison, 1968). El ECA CALGB 7421, mostró que la terapia de inducción con 7 días de Citarabina y 3 días de Daunorubicina ("7+3") es superior que 5 días de Citarabina con 2 días de Daunorubicina ("5+2") para lograr llegar a 1RC (59% vs 45%; P<0.05), y la administración en infusión continua de Citarabina fue superior al uso en bolos. (Rees, 1996).

8. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

Buena práctica	Los pacientes con LMA deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.
-----------------------	---

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA POR ETAPA DE MANEJO

9. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que los niños con LMA con diagnóstico "de novo" deben iniciar lo más pronto posible un esquema de inducción basado en el uso de una antraciclina en combinación de citarabina.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda la utilización de Daunorubicina en dosis 60 mg/m ² /día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m ² /día en infusión continua por 7 días.*
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda como segunda opción Mitoxantrona 10 a 12 mg/m ² /día por 3 días unido con 7 días de Citarabina 100 a 200 mg/m ² /día en infusión continua endovenosa.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda dar 2 ciclos de inducción. Si al día 12 a 14 de terminado el ciclo se encuentran blastos >5% o ERM≥1% se recomienda iniciar el segundo ciclo de inducción así no se encuentre el paciente en recuperación hematológica completa.
Recomendación fuerte en contra	No se recomienda iniciar la terapia de inducción con dosis altas de Citarabina como práctica rutinaria.
Recomendación fuerte en contra	No se recomienda el uso de un tercer o más medicamento(s) (vg: etoposido, tioguanina, dexametasona, L-asparaginasa, fludarabina, cladribine, ATRA, factores estimulantes de colonias de granulocitos, topotecan, PSC-833) para la práctica general.*
Recomendación débil a favor	Se sugiere realizar quimioterapia intratecal dosis ajustada por edad con tres medicamentos, (citarabina, metotrexato, esteroide) o con monoterapia con citarabina. Dos sesiones por cada ciclo de inducción.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda adicionar Mitoxantrona (10mg/m ² /día por 2 días) a las dosis altas de Citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA "De Novo" y nivel de riesgo alto.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

TRATAMIENTO POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN)

En el momento actual se considera que es necesario dar tratamiento con quimioterapia luego de lograr la remisión completa y un aumento en la sobrevida a largo plazo. Por tanto, los pacientes en primera remisión completa deben recibir tratamiento de consolidación lo más pronto posible luego de la recuperación hematológica de la inducción. (Cassileth, 1992) También es claro en el momento que existe gran heterogeneidad en este grupo de enfermedades y que esto determina en gran parte los resultados del tratamiento. Debido a esto se han identificado grupos que presentan diferentes respuestas a los tratamientos utilizados post-remisión en los pacientes con LMA. Usualmente, los pacientes se clasifican en tres grupos según su riesgo de recaída luego de quimioterapia (bajo, intermedio, alto) según características biológicas y su respuesta a los ciclos de inducción. (Grimwade 2010).

10. TRATAMIENTO POSTERIOR A LA REMISIÓN- GENERALIDADES

Buena práctica	Se recomienda que los pacientes que logren llegar a una remisión completa deben recibir tratamiento de consolidación, lo más rápidamente posible en que ocurra la recuperación hematológica luego de los ciclos de inducción.
Buena práctica	Se recomienda que la terapia de consolidación sea dirigida según el riesgo de recaída basado en los resultados de citogenética, alteraciones moleculares, y de respuesta a los medicamentos (enfermedad residual mínima).
Recomendación fuerte a favor	Para ninguno de los grupos de riesgo se recomienda continuar con terapia de mantenimiento.*
Recomendación Débil en contra	Para ninguno de los grupos de riesgo se sugiere el uso de radioterapia como profilaxis del SNC.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda para la profilaxis del sistema nervioso central el uso de quimioterapia intratecal.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

11. TRATAMIENTO DE POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN) RIESGO FAVORABLE

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días.
Recomendación incierta	No es posible realizar en este momento una recomendación sobre si hay ventaja o no de añadir uno o más medicamentos.
Recomendación fuerte en contra	No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable a trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas, en primera remisión completa, así tengan hermano compatible.*

12. TRATAMIENTO DE POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN) RIESGO INTERMEDIO

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante.*
Recomendación fuerte a favor	Antes de llevar a trasplante, los pacientes pediátricos deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de Citarabina (1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días).
Recomendación fuerte a favor	Si el paciente no tiene como donante emparentado compatible, se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días.

13. TRATAMIENTO DE POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN) RIESGO ALTO

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablativo como consolidación para este grupo de pacientes.*
Recomendación fuerte a favor	Antes de ser llevado a trasplante deben haber recibido de 1 a 2 ciclos que incluyan dosis altas de Citarabina (1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días).
Recomendación fuerte a favor	Si es imposible encontrar donante emparentado o no emparentado se recomienda consolidar con 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda adicionar Mitoxantrona (10mg/m ² /día por 2 días) a las dosis altas de Citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA "De Novo" y nivel de riesgo alto.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

14. MEDICIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

Se ha mostrado que no lograr una respuesta temprana de la enfermedad tiene un valor pronóstico importante. Una de las definiciones utilizadas para medir esta respuesta temprana es la persistencia de blastos mayores del 10 al 15% en un mielograma realizado al día 14 a 16 luego del primer ciclo de inducción. Dado que la identificación morfológica tiene limitaciones en la detección de los blastos leucémicos, siendo no detectables de forma confiable cuando estos son <5%, y a la emergencia de nuevas tecnologías más sensibles (estudios inmunofenotípicos y de biología molecular) se ha postulado que la detección de enfermedad residual incluso a niveles no detectables por morfología configuran subtipos de leucemias con mayor resistencia a los quimioterapéuticos utilizados y por tanto conllevan un peor pronóstico. Esta presencia de células de características blásticas en la medula ósea después los ciclos de quimioterapia es lo que se ha denominada enfermedad residual mínima (EMR). La medición de enfermedad residual mínima se basa en que en el estudio morfológico de base se encuentren <5% de blastos detectables. (Kern, 2003).

Grado de recomendación B	Se recomienda medir la enfermedad residual mínima utilizando citometría de flujo multiparamétrica.
Grado de recomendación B	Se recomienda utilizar como punto de corte para tomar decisiones clínicas la presencia de blastos en un 1% o más.
Grado de recomendación C	Se sugiere medir EMR antes de iniciar el segundo ciclo de inducción dado que se puede decidir tempranamente todo el esquema de manejo posterior del paciente.
Grado de recomendación B	Se recomienda medir la EMR entre el día 12 al 14 de terminado el primer ciclo de inducción así el paciente se encuentre todavía sin recuperación hematológica.
Recomendación fuerte a favor	Para estudios de EMR y de otros seguimientos se recomienda realizar citometría de flujo utilizando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico.

SEGUIMIENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO

Hasta un 50% de los pacientes con LMA que han alcanzado remisión pueden morir por consecuencias debidas a la enfermedad o el tratamiento. Los pacientes que sobreviven a LMA y no han sido sometidos a trasplante alogénico han recibido dosis acumuladas significativas de antraciclinas así como de otros agentes que afectan su supervivencia final. La complejidad del seguimiento y tratamiento de las complicaciones de estos pacientes amerita un seguimiento estricto y debe ser realizado por el grupo de trasplante de TMO o con experiencia en las complicaciones del procedimiento. Es necesario hacer seguimiento de los pacientes que sobreviven a la primera línea de tratamiento para LMA para detectar las recaídas y las posibles secuelas de su tratamiento. (Ribeiro, 2005).

15. RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO AL NO TRASPLANTADO

Recomendación por consenso de expertos	Se recomienda realizar la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por oncohematología u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad y duración, en pacientes con LMA: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 a 3 meses por los primeros 3 años del diagnóstico • Cada 4 a 6 meses de los 3 a 5 años posteriores al diagnóstico. • Cada año después de los 5 años posteriores al diagnóstico.
Recomendación por consenso de expertos	Se recomienda realizar un hemograma con extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento en todos los pacientes con LMA.
Recomendación por consenso de expertos	Se recomienda realizar ecocardiograma al final del tratamiento y a los tres años de seguimiento en todos los pacientes con LMA.
Recomendación por consenso de expertos	Se recomienda realizar mielograma de fin de tratamiento en todos los pacientes con LMA.

16. RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO AL TRASPLANTADO

Grado de recomendación D	Se sugiere seguir los delineamientos dados por los grupos EBMT y/o CIBMTR y/o ASBMT para seguimiento de pacientes pediátricos transplantados.
Grado de recomendación D	Se sugiere esquema de inmunizaciones posteriores al trasplante según delineamientos de ASBMT 2009.
Grado de recomendación D	Se sugiere vacunación contra el virus de la Influenza estacional y contra el virus de la Varicela, de los cuidadores y convivientes de los niños que van a ser llevados a alogTMO. Esta contraindicada la vacunación de estos con la vacuna de polio oral (virus vivos atenuados).

DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

La Leucemia promielocítica (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (clasificación FAB LMA M3) definida por su morfología (con promielocitos aberrantes). Existen 2 variantes hipergranular o típica e hipogranular o microgranular, la presencia de translocaciones balanceadas recíprocas entre los cromosomas 15 y 17 dando como resultado el gen de fusión PML-RARA en la mayoría de los casos, también se encuentran las translocaciones t(11;17) gen de fusión PLZF-RARA en el 1%, t 5;17 gen NPM-RARA 1% y en menos del 1% de los pacientes no se identifican rearranglos. Clínicamente su presentación es con coagulopatía, hasta en el 15 a 25% de los casos, producida por liberación de agentes procoagulantes de los promielocitos aberrantes. (Tallman M Blood 2002, Clark J 2009).

Las LMA promielocíticas con t(15;17), con alteraciones en el receptor alfa del ácido retinóico, forman un subgrupo a parte de LMA dado que hay disponible un derivado del retinol (el ácido todo trans-retinóico) que implica un esquema de tratamiento radicalmente diferente a los otros subtipos de LMA. Estas leucemias son muy sensibles al efecto de maduración producido por el ATRA, por lo que la fase de inducción está basada en este medicamento en combinación con alguna antraciclina usualmente Daunorubicina o Idarubicina. Más del 95% de los pacientes alcanzan remisión completa con estos esquemas y luego sigue una fase de consolidación que utiliza nuevamente ATRA, antraciclinas (incluyendo derivados como la Mitoxantrona), añadiendo Citarabina y en algunos protocolos Etoposido. (Burnett 1999, Sanz 2000).

17. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA CONFIRMACIÓN DE CASOS DE LPA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Grado de recomendación C	Se sugiere realizar mielograma con toma de muestras para estudio morfológico, citogenético y de biología molecular de medula ósea en pacientes con sospecha de leucemia promielocítica.
Grado de recomendación C	Se podrá hacer diagnóstico de LMA Promielocítica si hay <20% de blastos con t(15;17) o se detecta el gen híbrido PML-RARA por biología molecular, FISH, técnica de RT-PCR en los blastos de medula ósea.
Grado de recomendación C	Se sugiere tomar muestras de citogenética y biología molecular (RT-PCR o PCR) para detección de la t(15;17) o del gen híbrido PML-RARA en los blastos de medula ósea al diagnóstico en casos de sospecha de LPA.

18. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Buena práctica	Se recomienda clasificar por riesgo a los pacientes con LPA para asignación de tratamiento.
Grado de recomendación B	Se recomienda dentro de la clasificación de riesgo para pacientes con LPA tener en cuenta el conteo de leucocitos en el diagnóstico.

• *Cual es la eficacia de añadir ATRA a un esquema de quimioterapia y antraciclinas para lograr el incremento de la sobrevida libre de evento a 5 años?*

Con la introducción del ácido trans-retinoico (ATRA) en el tratamiento de LPA los resultados han cambiado, con un aumento de la sobrevida de los pacientes. El ATRA induce la diferenciación de los blastos de la LPA y lleva a remisión a más del 90% de los pacientes, sin embargo sin la combinación de quimioterapia, esta remisión es corta. (Tallman 1997, Feneaux 1993).

19. TRATAMIENTO LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia con antraciclinas en la inducción.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia en los ciclos de consolidación y mantenimiento.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda usar Idarrubicina en lugar de Daunorrubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LMA Promielocítica y niveles de riesgo intermedio y alto.
Recomendación fuerte en contra	No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LMA Promielocítica.

20. MEDICIÓN DE ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL

Grado de recomendación C	Para pacientes con LPA con leucocitosis es útil la medición de EMR con técnicas de RT-PCR como predictor temprano de recaída.
---------------------------------	---

BIBLIOGRAFÍA

Para mayor información de las referencias bibliográficas y evidencia asociada a las recomendaciones, favor remitirse a la versión completa de esta guía.

- Breccia M, Diverio D, Noguera NI, Visani G, Santoro A, Locatelli F, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica* 2004;89:29-33.
- Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood*. 1999 Jun 15;93(12):4131-43
- Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, Gadner H, et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001;80:417-22.
- Sanz M, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247-1253
- Sanz MA, Fenaux P, Lo CF. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica* 2005;90:1231-5.
- Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100:4298-4302
- Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99:759-67.
- Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005;106:447-53.
- Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. *Korean J Pediatr* 2011;54(3):95-105

PREGUNTAS GENERALES DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades funcionales para la atención integral del cáncer.
Recomendación fuerte a favor	<p>Se recomienda que las unidades funcionales de atención integral del cáncer cuenten con las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Especialista en oncología, onco-hematología o hematología pediátrica que viva en la ciudad donde esta localizada la unidad. 2. Disponibilidad de atención prioritaria por pediatras en servicio de urgencias en la misma institución donde sea tratado el paciente. 3. Personal de enfermería con capacitación en enfermería oncológica y pediatría. 4. Protocolos de manejo para las patologías tratadas en la unidad. 5. Disponibilidad de Banco de sangre o unidad transfusional o disponibilidad de soporte transfusional las 24 horas del día. 6. Farmacia con disponibilidad de medicamentos oncológicos y de medicamentos para el soporte del paciente oncológico. 7. Disponibilidad de servicio farmacéutico con central de mezclas para la preparación de medicamentos antineoplásicos. 8. Disponibilidad de servicio de infectología. 9. Disponibilidad de servicio de cirugía pediátrica. 10. Disponibilidad de servicio de neurocirugía. 11. Disponibilidad de servicio de radioterapia. 12. Disponibilidad de unidad de cuidados intensivos. 13. Disponibilidad de servicio de rehabilitación. 14. Disponibilidad de programa de cuidado paliativo. 15. Disponibilidad de soporte de Psicología y trabajo social. 16. Unidad de imágenes diagnósticas de alta complejidad. 17. Laboratorio clínico. 18. Servicio de patología. 19. Mecanismos de verificación y seguimiento de la adherencia al tratamiento. 20. Presencia de camas dedicadas a la atención de pacientes oncológicos pediátricos. 21. Disponibilidad de sistemas de información en oncología pediátrica con indicadores adecuados de proceso, resultado e impacto. 22. Hacer parte del sistema nacional de información en cáncer pediátrico.

ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL AGUDA

El Síndrome de Lisis Tumoral Aguda (SLTA) es el conjunto de manifestaciones metabólicas después de la rápida destrucción de células tumorales de neoplasias especialmente hematológicas como la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y los Linfomas No Hodgkin (LNH) especialmente en el Linfoma de Burkitt (LB). Las características de las neoplasias que llevan a SLTA es que tienen alta tasa replicativa, gran volumen tumoral y son muy sensibles a quimioterapia. La incidencia de SLTA es variable según los estudios pero una revisión retrospectiva encontró una incidencia de 3,4% en pacientes con LLA, 5,2% en LMA y 6,2% en LNH; la mortalidad por lisis tumoral en esa revisión fue de 17,5% (Annemans 2003). Puede presentarse desde pocos días antes de iniciar quimioterapia hasta 7 días después de iniciada la quimioterapia. Se ha definido como Síndrome de Lisis Tumoral de Laboratorio (LTL) A* si tiene dos o más de las siguientes características: ácido úrico >8 mg/dL o 25% de incremento en la línea de base, Potasio >6 meq/L o 25% incremento línea de base, Fosfato >5 mg/dL o 25% incremento línea de base, Calcio <8 mg/dL o 25% de disminución respecto al valor basal. Se ha definido como SLTA clínico si tiene creatinina > 1.5 veces el límite superior normal para el valor ajustado a la edad, convulsiones, arritmia cardíaca o muerte súbita. (Hochberg 2008).

PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL

Buena práctica	Se recomienda establecer el riesgo para desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños con leucemias agudas y linfoma no Hodgkin.
Grado de recomendación C	Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA): masa mediastinal, esplenomegalia, LDH elevada.
Grado de recomendación C	Se sugiere evaluar criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, leucemia mieloide aguda (LMA) y LNH (Burkitt y linfoblástico).
Buena práctica	Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.
Fuerza de recomendación: Fuerte a favor	Se recomienda el uso de Rasburicasa en los pacientes de alto riesgo para desarrollo de SLTA (LLA, LNH y LMA).
Fuerza de recomendación: Débil a favor	Para pacientes con niveles elevados de ácido úrico se sugiere el uso de rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.

CUALES SON LOS CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS NIÑOS CON CÁNCER

El cáncer infantil es una enfermedad que amenaza la vida de forma crónica y afecta no solo al paciente pero adicionalmente a su familia y entorno social. Es una experiencia traumática para el niño quien debe enfrentarse a procedimientos dolorosos, estresantes, efectos adversos de los tratamientos y cambios corporales. La mayoría de los estudios se enfocan en el ajuste psicológico después del tratamiento y los efectos a largo plazo. Sin embargo, existe poca investigación en el campo de la psicología de niños con cáncer durante tratamiento. (Long 2009).

CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS PACIENTES

Grado de recomendación B

Se recomienda que el personal de salud reconozca los cambios emocionales que los pacientes presentan y brinden apoyo durante el tratamiento.

EFFECTIVIDAD DE CARDIOPROTECTORES

Introducción:

La sobrevivida cada vez mayor en la población pediátrica a cáncer, ha hecho evidente los efectos tóxicos tardíos de agentes de quimioterapia usados durante el tratamiento, dentro de los cuales se incluyen las antraciclinas que se han asociado con toxicidad cardiaca aguda y tardía. Las antraciclinas son parte de muchos regimenes citotóxicos siendo elementos muy importantes en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Los cardioprotectores, son medicamentos que previene el daño vascular coronario y de los miocitos cardíacos por disminución de la formación de radicales libre los cuales son tóxicos para el corazón. Se usan en conjunto con las antraciclinas debido a la toxicidad cardiacas de estas últimas. Una forma indirecta de evaluar esta toxicidad es con los niveles de troponina en sangre y con la medición de la fracción de eyección (FEVI) y de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA). (Steven, 2004)

CARDIOPROTECTORES

Fuerza de recomendación: Incierta	No existe evidencia clara para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas.
Buena práctica	Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos.
Buena práctica	Se recomienda que la administración de antraciclina sea por infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir la cardiotoxicidad; se debe vigilar la mielotoxicidad.

Nota: Las recomendaciones con * son base para los indicadores de implementación.

BIBLIOGRAFÍA

Nota: Para mayor información de las referencias bibliográficas y evidencia asociada a las recomendaciones, favor remitirse a la versión completa de esta guía.

1. Bryant, J Picot, G Levitt, I Sullivan, L Baxter and A Clegg. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 27.
2. Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Haematology*, 149, 578–586
3. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD006945.
4. Fan SY, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body image* 2009. 6: 247-256
5. Geraldi M, Servitzoglou M, Paikapoulou D, Theodosopoulou H, Madianos M, Vasilatou H. Psychological problems in children with cancer in the initial period of treatment. *Cancer nursing*. 2011. 3(4): 269-276
6. Herbst Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer. *BMC Cancer* 2010 10:337.
7. Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 Mar;14(1):57-88.
8. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):67-74.
9. Ozdemir MA, Karakukcu M, Patiroglu T, Torun YA, Kose M. Management of hyperleukocytosis and prevention of tumor lysis syndrome with low-dose prednisone continuous infusion in children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol*. 2009;121(1):56-62. Epub 2009 Apr 2.
10. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *BMC Cancer* 2010 10:337
11. Tatay VS, Castilla JD, Ponce JM, Hurtado JM, Cantero EQ, Abril ML. Rasburicase versus allopurinol in the treatment of hyperuricaemia in tumour lysis syndrome. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Feb;72(2):103-10. Epub 2009 Dec 21.
12. Wakefield C, McLoone J, Goodenough B, Lenthen K, Cairns D, Cohn R. The psychosocial impact of completing childhood cancer treatment: a systematic review of literature. *Journal of Pediatric psychology*. 2009. 35(3):2062-274

Tomado de AIEPI Modulo de Cancer 2011. OPS-Min Social.

FORMULARIO DE REGISTRO DETECCIÓN DE CÁNCER INFANTIL		
Nombre _____ Fecha _____		
Edad _____		
¿Qué problema tiene el niño? _____		

Consulta inicial ___ Control ___ Peso: _____ Talla: _____ PC: _____ FC: _____ FR _____		
Tº _____ TA: _____		
<p>PREGUNTAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? SI _____ NO _____ • ¿Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? SI _____ NO _____ ¿Desde cuándo? • ¿Despierta el dolor de cabeza al niño? SI _____ NO _____ • Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? SI _____ NO _____ • ¿Presenta dolores de huesos en el último mes? SI _____ NO _____ • ¿Qué interrumpe sus actividades? SI _____ NO _____ • ¿Qué ha ido en aumento? SI _____ NO _____ ¿Cuáles y desde cuándo? • ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? SI _____ NO _____ ¿Cuáles y desde cuándo? <p>OBSERVACIONES:</p>	<p>OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Petequias, moretes o sangrado • Palidez palmar y/o conjuntival: leve Intensa • Anormalidad en los ojos: ojo blanco Falta de iris Estrabismo adquirido ojos de diferente color Sangre dentro del ojo ojo salido • Ganglios Tamaño > 2,5 cm Sin dolor ni inflamación Consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución. • Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: <ul style="list-style-type: none"> - Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo. - Asimetría física (facial) - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión). - Pérdida del equilibrio al caminar. - Cojea por dolor. - Dificultad para hablar. - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita). • Presencia de masa palpable abdominal. • Hepatomegalia y/o esplenomegalia. • Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa). 	<p>CLASIFICAR</p> <p>POSSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE</p> <p>ALGÚN RIESGO DE CÁNCER</p> <p>POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER</p>

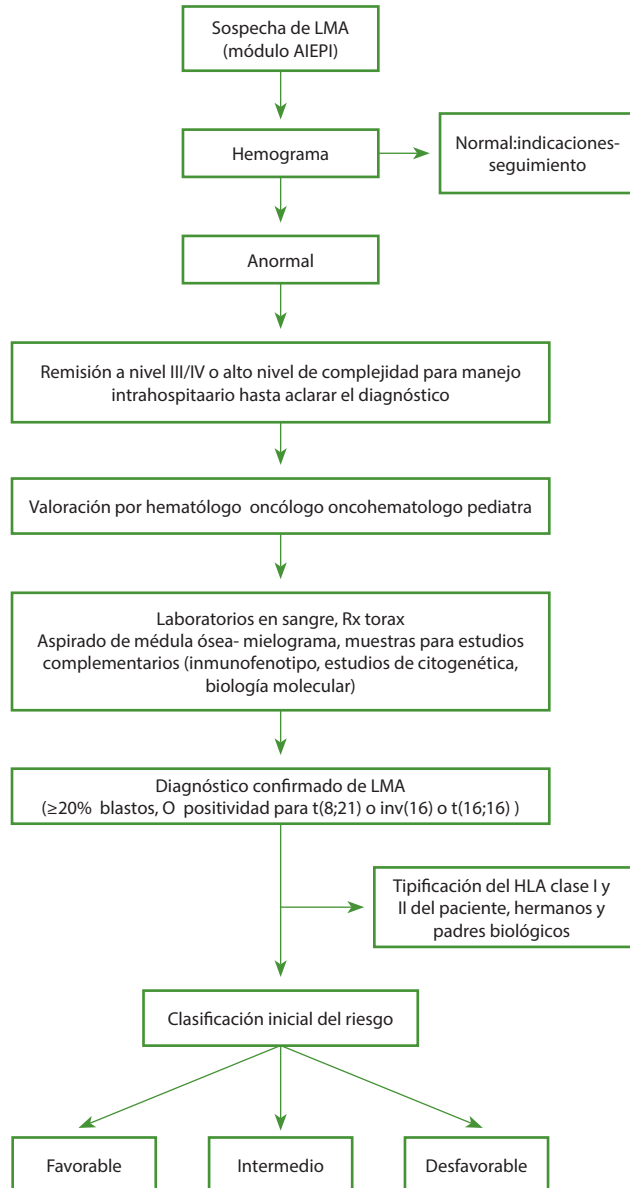
Cuadro 4. Cuadro de clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR	CLASIFICAR	TRATAMIENTO
<p>Uno de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre por más de 7 días sin causa aparente. • Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos. • Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad. • Petequias, equimosis y/o sangrados. • Palidez palmar o conjuntival severa. • Leucocoria. • Estrabismo de inicio reciente. • Aniridia, Heterocromía, Hifema o Proptosis exoftalmos. • Ganglios >2,5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución ≥ 4 semanas. • Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: <ul style="list-style-type: none"> › Débilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo). › Asimetría física (facial). › Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión). › Pérdida del equilibrio al caminar. › Cojea por dolor. › Dificultad para hablar. • Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) • Masa palpable en abdomen. • Hepatomegalia y/o esplenomegalia. • Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación. • Hemograma con pancitopenias con o sin blastos. • Hallazgo de masa en imágenes radiológicas • Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteolisis, osificación tejido blando. 	<p>POSSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría. › Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo de dolor. › Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana. › Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma. › Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten. › Comuníquese con el centro de referencia. › Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio.

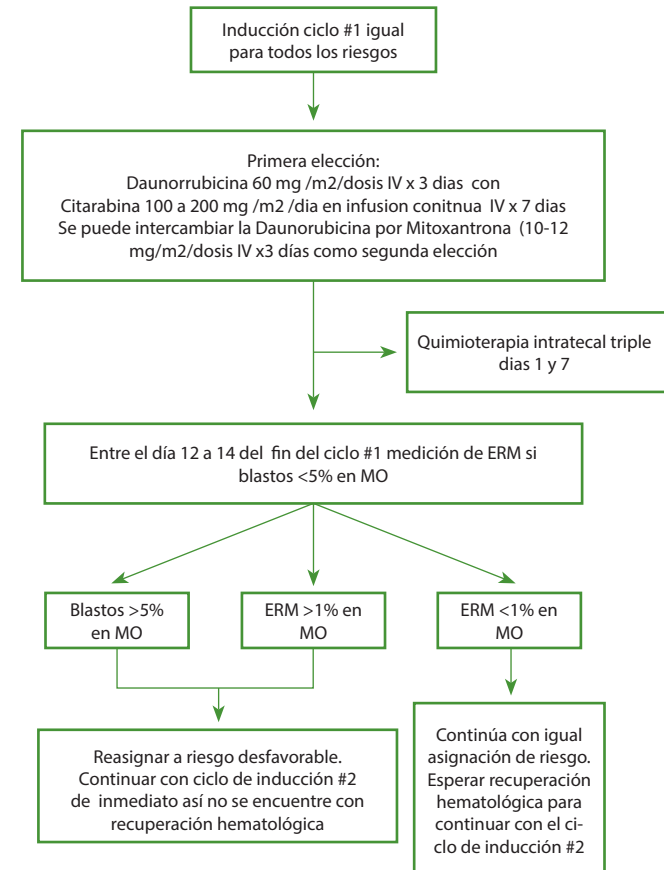
<p>Uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de apetito en los últimos 3 meses. • Pérdida de peso en los últimos 3 meses. • Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses. • Sudoración nocturna importante, sin causa aparente. • Palidez palmar o conjuntival leve. • Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro ≤2,5 cm o consistencia no dura. • Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación. 	<p>ALGÚN RIESGO DE CÁNCER</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados. › Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados. › Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH. › Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controle cada 14 días, si empeora referir urgentemente, si en control del mes no hay mejoría solicitar hemograma, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda. › Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no mejora referir. › Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir. › Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato. › Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo.
<p>No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores.</p>	<p>POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo.

Algoritmos de manejo LMA

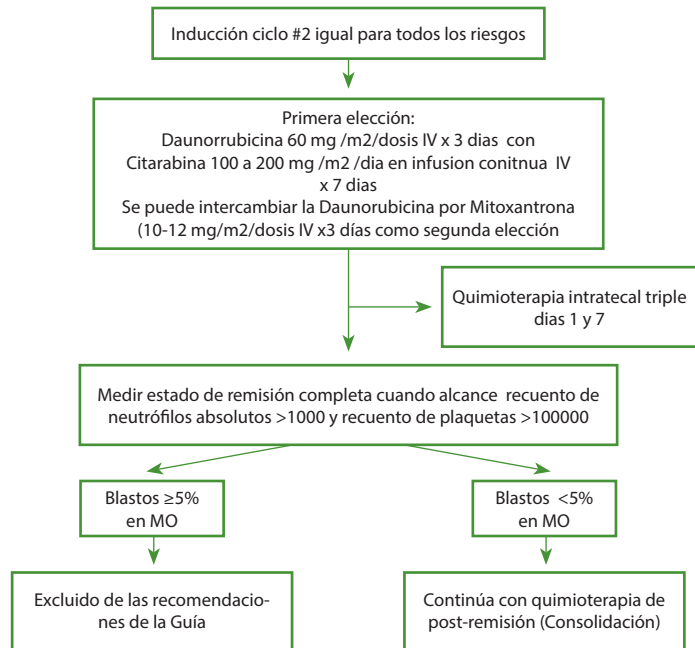
Diagnóstico y clasificación inicial



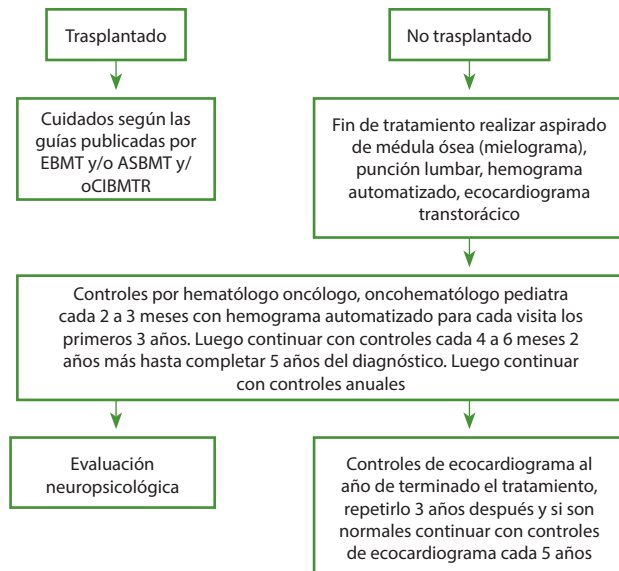
Tratamiento Inducción (1)



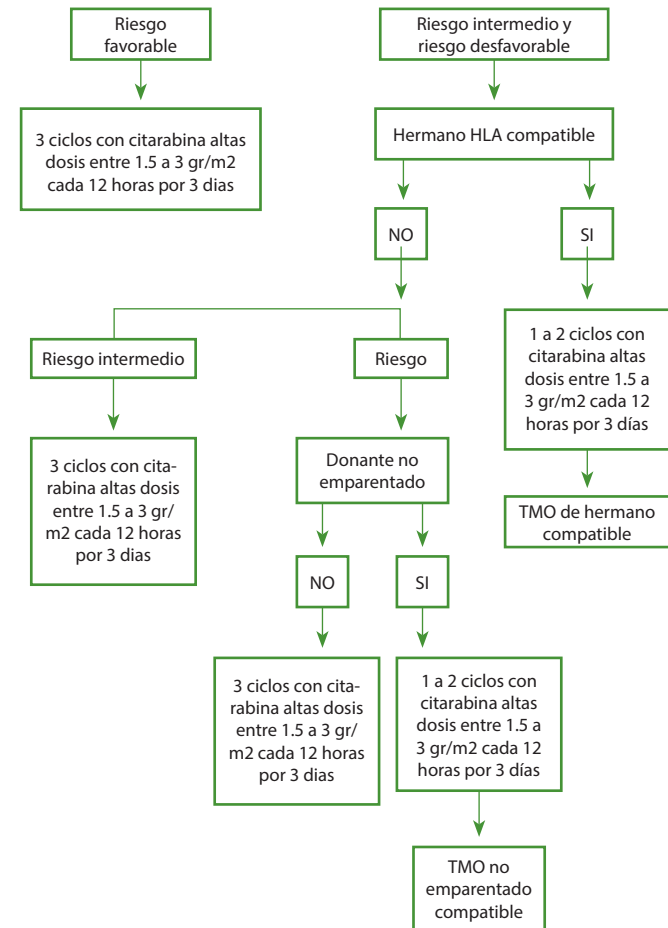
Tratamiento Inducción (2)



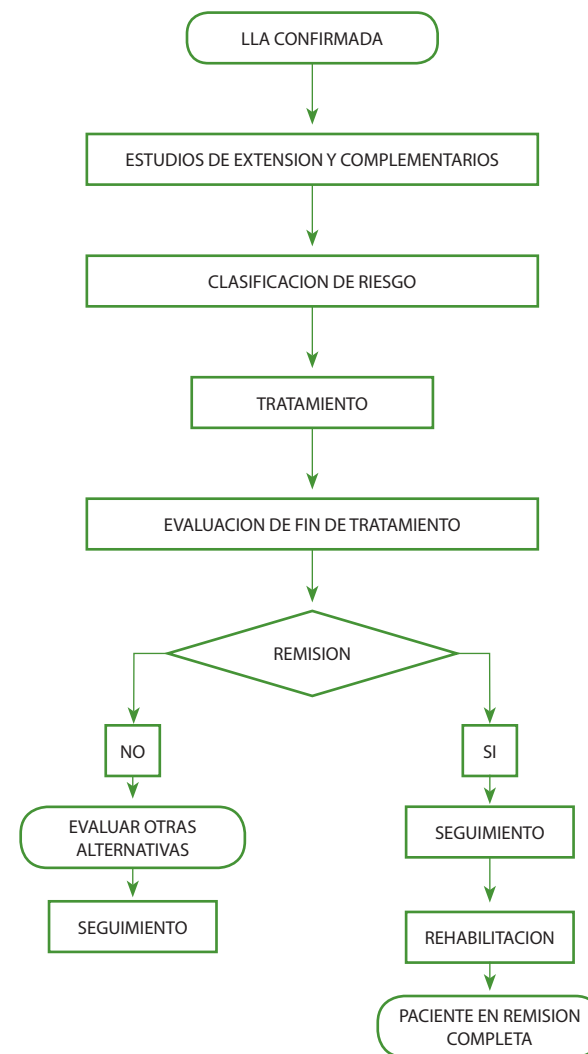
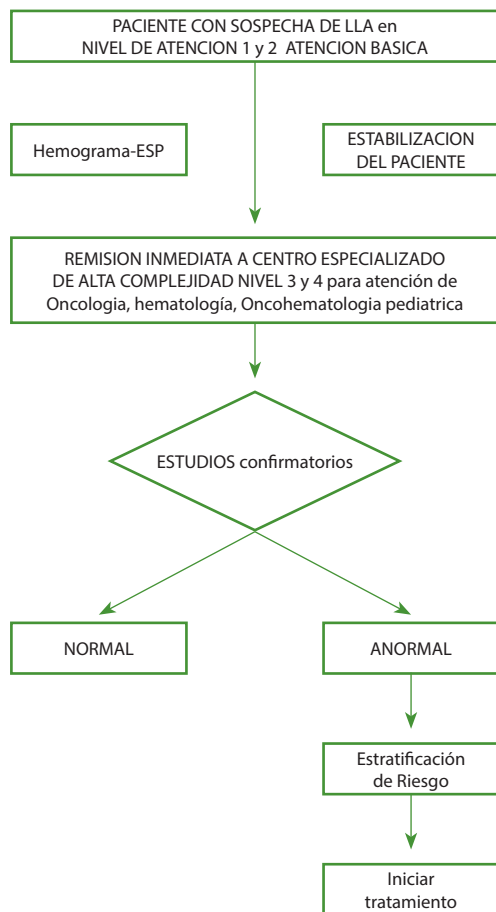
Seguimiento



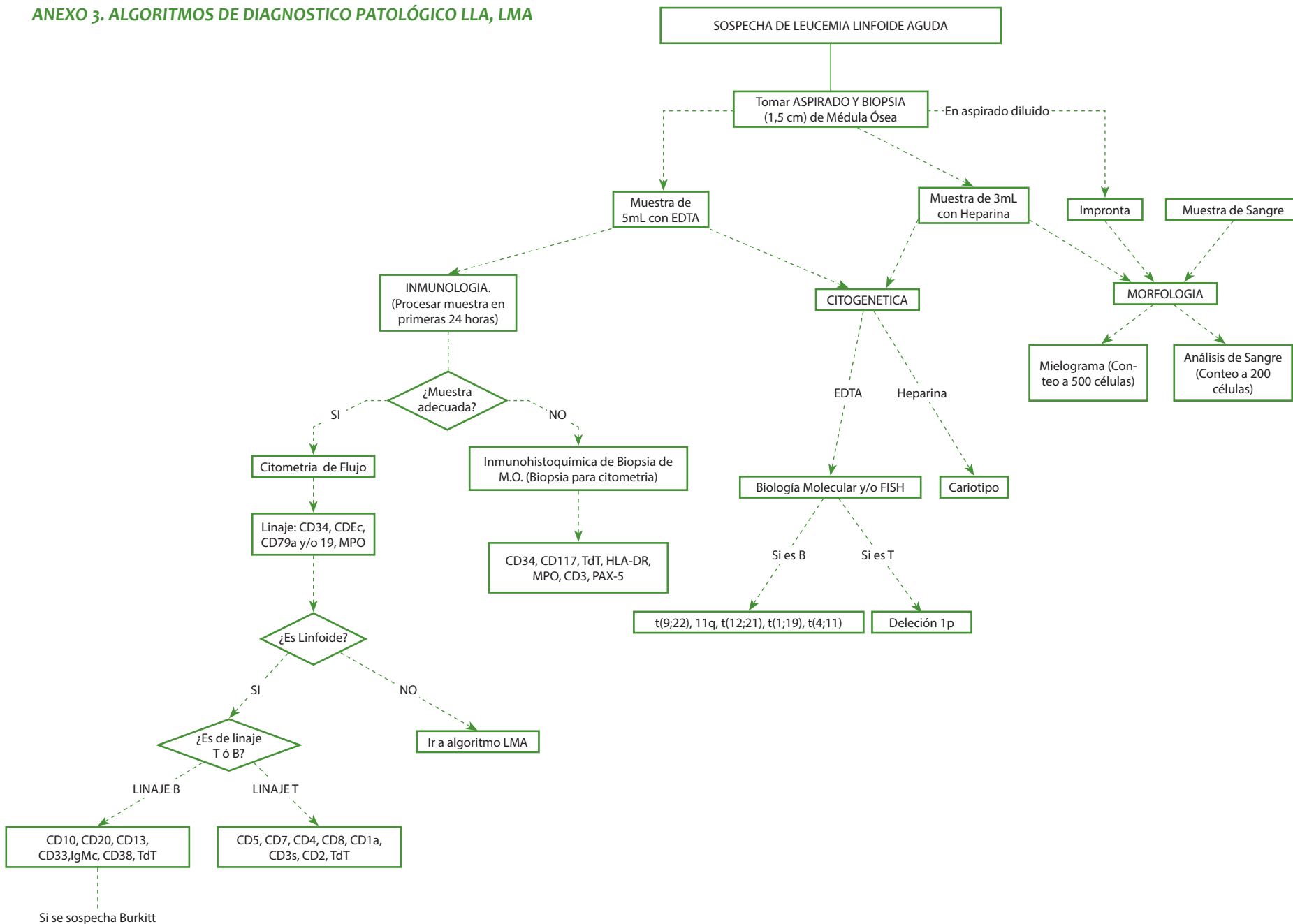
Quimioterapia de post-remisión (Consolidación)

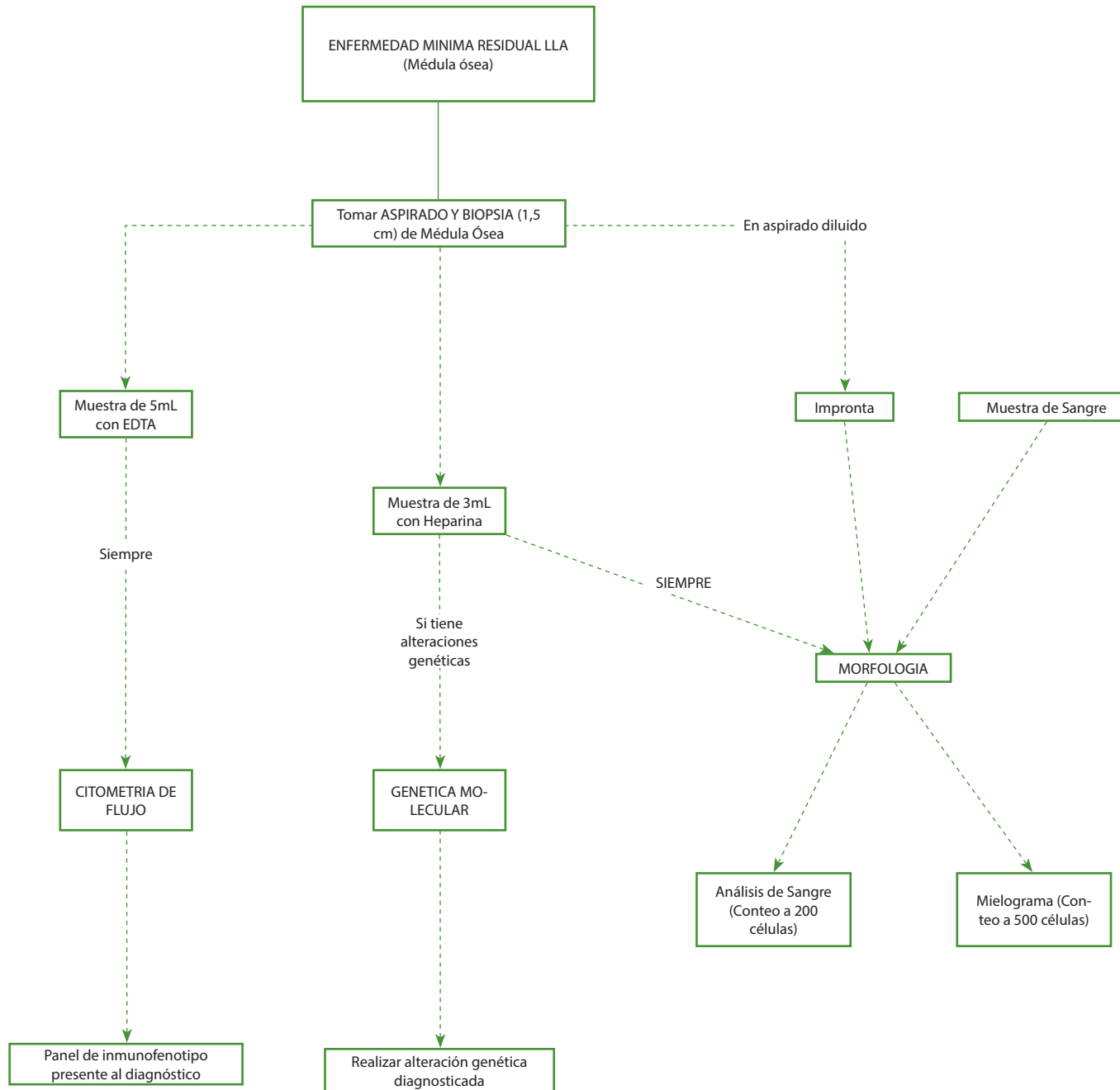


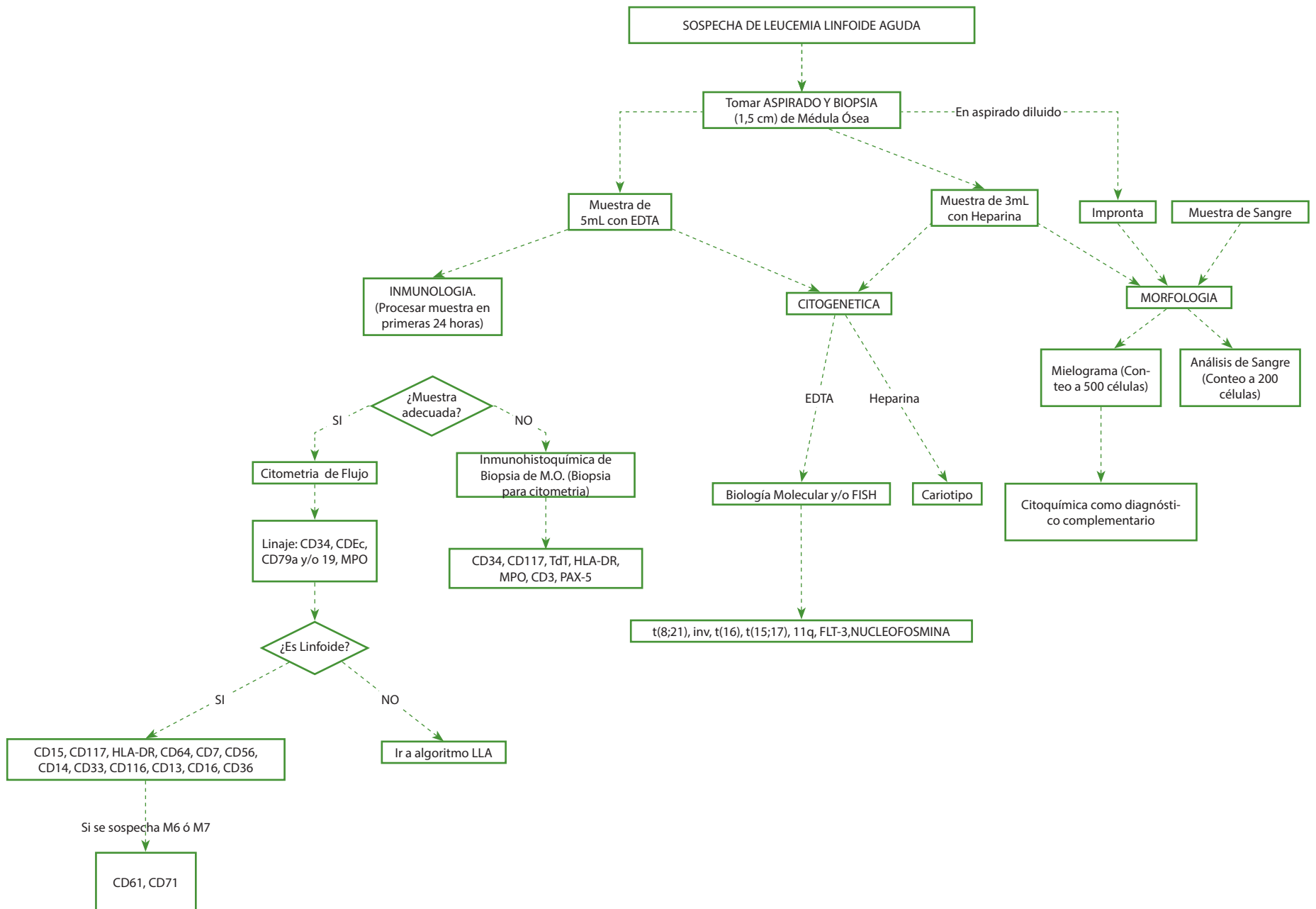
ALGORITMO DE MANEJO LLA

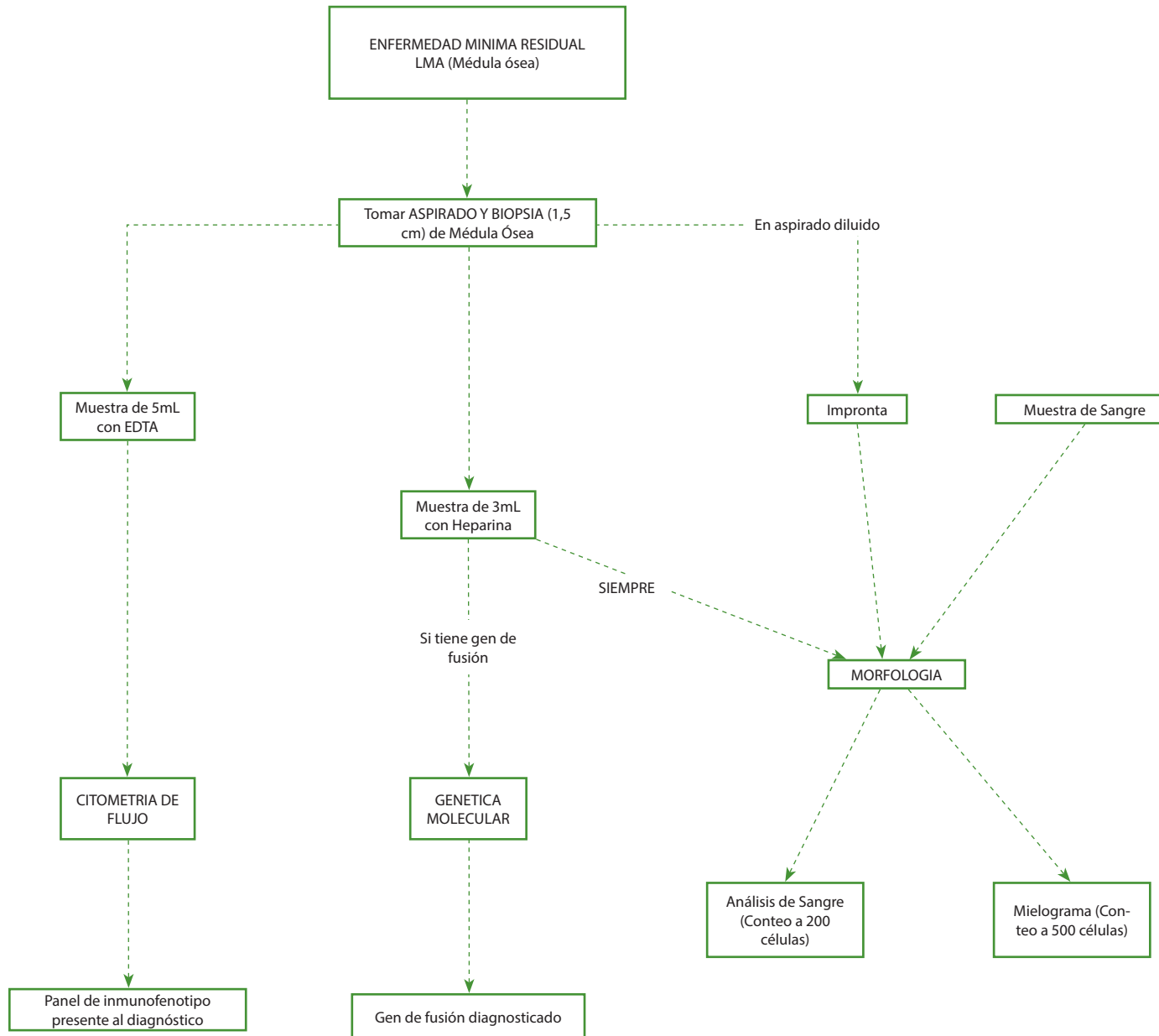


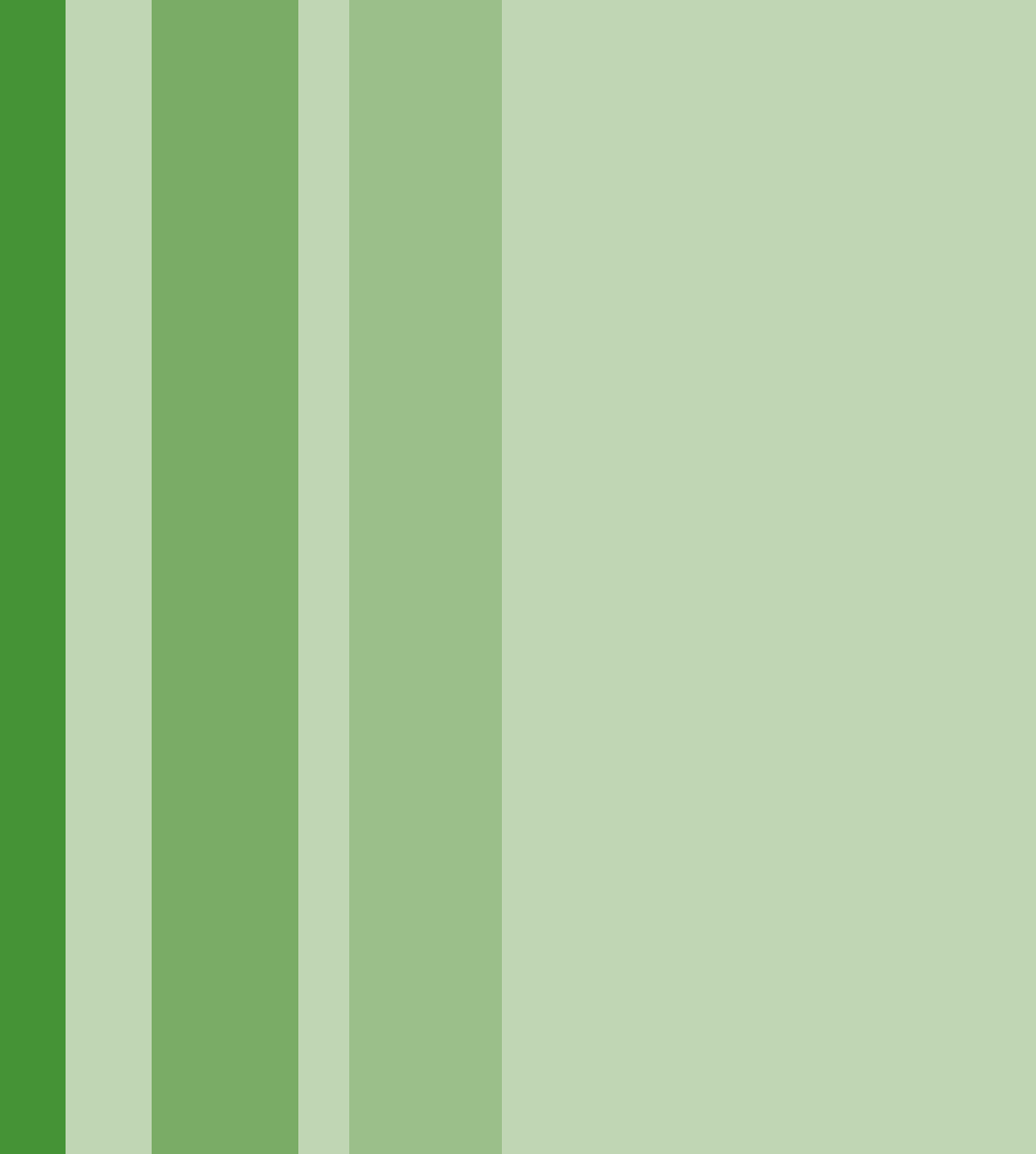
ANEXO 3. ALGORITMOS DE DIAGNOSTICO PATOLÓGICO LLA, LMA











Guía de Práctica Clínica para la
detección oportuna, diagnóstico y
seguimiento de leucemia linfocítica
aguda y leucemia mieloide aguda
en niños, niñas y adolescentes