



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social



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

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: 978-958-57937-2-9

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.

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

Tabla de contenido

Grupo desarrollador:.....5

Usuarios participantes11

Sistema de calificacion de las recomendaciones.....14

Resumen de las recomendaciones16

Introducción40

Fuente de financiacion41

Declaración de conflictos de interés.....41

Abreviaciones:42

Glosario de términos:.....43

Justificacion de la guia:44

Preguntas clinicas que aborda la Guia de práctica clínica para el diagnostico y manejo de leucemias en poblacion pediatrica48

Sección de metodología51

 Formulación de preguntas clínicas51

 Determinación de desenlaces52

 Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores.....53

 Identificacion y selección de preguntas económicas.....53

 Decisión sobre desarrollo o adaptación.....54

 Revisión de la literatura55

 Calificación de la evidencia57

 Formulación de preguntas por consenso de expertos:61

 Incorporación de la perspectiva de los pacientes64

 Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados.....65

Guia de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes68

 Generalidades clínicas de leucemia linfoide aguda.....69

 Objetivos:73

 Alcance:.....73

 Poblacion y usuarios diana:.....74

 Detección en atención primaria de leucemias.....75

 Procedimiento para casos con sospecha diagnostica de leucemias76

 Signos y sintomas de lla para primer nivel de atencion.....78

 Factores de riesgo para la aparicion de leucemia linfoide aguda79

Diagnóstico de leucemia linfoide aguda	83
Estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de lla	87
Manejo de la leucemia linfoblástica aguda.....	91
Manejo de leucemia linfoide aguda en adolescentes.....	94
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda por etapa de manejo.....	95
Fase de inducción.....	97
Efectividad de cardioprotectores.....	100
Efectividad de l-asparaginasa	102
Fase pos-inducción.....	103
Fase de mantenimiento.....	108
Efectividad y seguridad de la radioterapia en los pacientes con lla y compromiso a sistema nervioso central.....	110
Efectividad del factor estimulante de colonias de granulocitos con tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas.....	113
Pruebas diagnósticas más útiles para el seguimiento adecuado de pacientes pediátricos con lla	114
Factores asociados al desarrollo de secuelas en pacientes pediátricos con lla que finalizan tratamiento	117
Bibliografía	122
Guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes	128
Generalidades clínicas de leucemia mieloide aguda	129
Objetivos:	136
Alcance:.....	136
Población y usuarios diana:.....	137
Detección en atención primaria de leucemias agudas	138
Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de leucemias agudas.....	139
Signos y síntomas de leucemia mieloide aguda para primer nivel de atención	141
Factores de riesgo para la ocurrencia de LMA	142
Diagnóstico de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes.....	145
Clasificación de riesgo de lma	148
Tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de leucemia mieloide aguda de novo	155
Tratamiento de inducción	156
Tratamiento post-remisión (consolidación)	165
Trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas	167
Medición de enfermedad residual mínima.....	175

Seguimiento luego del tratamiento.....	178
Deteccion y tratamiento de leucemia promielocitica en niños, niñas y adolescentes.....	180
Preguntas generales acerca de la leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin en niños y adolescentes.....	188
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas en la edad pediátrica.....	188
Estrategia de prevencion de lisis tumoral aguda.....	191
Cambios emocionales de los niños con cáncer	197
Efectividad de los cardioprotectores	200
Plan de actualizacion.....	204
Plan de implementacion	206
Anexos.....	248
Anexo 1. modulo atencion temprana	248
Anexo 2. filtros de busqueda para GPC leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide agudainfantil	250
Anexo 3. identificacion de guias de practica clinica y decision de adaptacion	254
Anexo 4. decisión acerca de adaptar o de desarrollar una gpc de novo.....	258
Anexo 5. Algoritmos de diagnostico patológico lla, lma.....	335
Anexo 6. Consenso de expertos	339
Anexo 7. Evaluaciones economiCas.....	340
Anexo 8. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guia.....	37386

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, ATENCIÓN INTEGRAL Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS

GRUPO DESARROLLADOR:

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 ETS. 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 LINFOBLÁSTICA 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.

ILIANA 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, Experta temática.

JOHN EDGAR LOPERA MARÍN, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría-Puericultura, Oncología Pediátrica y 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, Líder de la Subguía.

VIVIANA LOTERO DÍAZ, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica. 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 pediátrica. Fundación Hospital de la Misericordia. Revisor

DIEGO MEDINA VALENCIA, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Gerencia Hospitalaria. 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.

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 GPC 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 GPC Embarazo.

JORGE AUGUSTO DÍAZ ROJAS, Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacología, Magister en Ciencias Económicas. Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Evaluaciones Económicas GPC ITS.

CARLOS JAVIER RINCÓN RODRÍGUEZ, Estadístico, Magíster 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, Magíster 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 COMUNICACIONES:

CARLOS HERNÁN CAICEDO ESCOBAR, Ingeniero Metalúrgico y Administrador de Empresas, Especialista en Gestión Tecnológica y en Sistemas de Información, Magíster en Investigación, Magíster 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, Magíster en Estudios Políticos, Asesora del Instituto de Comunicación y Cultura, Universidad Nacional de Colombia.

EVALUADOR EXTERNO

Dr.Mario Tristan, Director del Centro Colaborador. Centroamericano de la Red
Cochrane Iberoamericana

USUARIOS PARTICIPANTES

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LEUCEMIA LINFOIDE AGUA

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

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

ACHOP-INC	Patricia Montenegro
ACHOP-INC	Martha Piña
Ministerio de Salud	Leonardo Arregocés
Instituto Nacional de salud	Maritza Gonzalez
Instituto Nacional de salud	Miguel Castro
Fundación Leucemia 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 PEDIATRICA

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	Fundación Hospital 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

Roberto Jaramillo	Cali	Cancerología
Maryoris Cervantes	Barranquilla	Fundación Pohema
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		Instituto Nacional de Cancerología
Monica Londoño	Bogotá	

SISTEMA DE CALIFICACION 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.

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.gradeworkingroup.com).

GRADE		FUERTE	DEBIL	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL	FUERTE
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 BENEFICIO	RIESGO-	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 prácticas 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 prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones. Estas fueron validadas por los pares expertos colombianos en unas mesas de trabajo y en un proceso de socialización nacional.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

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

Las recomendaciones con * son claves para la generación de indicadores. Ver sección plan de implementación.

1. DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS

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 DIAGNOSTICA DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS AGUDAS

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.
Grado de recomendación: D	Se recomienda 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 SINTOMAS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

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 APARICION DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

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

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 Linfoide Aguda sin importar la edad, las características de la muestra del aspirado ni la presencia o no de pancitopenia.
--------------------------------	--

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.

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 citometria 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.

6. ESTRATIFICACION DE RIESGO PARA PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO

Recomendación: Fuerte a favor	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.
	a. Riesgo bajo: edad: 1 a 9.9 años, leucocitos < 20.000/mm ³ , 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% . Deben cumplirse todos
	b. 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%
	c. 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%. %. Un solo criterio hace al paciente de alto riesgo

PRUEBAS DIAGNOSTICAS UTILES PARA ESTADIFICACION

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 citometria 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.

7. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

MANEJO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADOLESCENTES

Fuerza de 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.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR ETAPA DE MANEJO

Generalidades

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

• **FASE DE INDUCCION**

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
Recomendación: Incierta	No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclina.
Buena práctica	Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclina y otros antineoplásicos
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.

- **FASE DE POS INDUCCION**

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

- **QUIMIOTERAPIA INTRATECAL**

Recomendación:	Fuerte	a	Todos los pacientes con diagnóstico de LLA se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, dexametasona y citarabina.
Recomendación:	Fuerte	a	Se recomienda la quimioterapia intratecal solamente con metotrexato en pacientes con LLA de bajo riesgo

• **FASE DE MANTENIMIENTO O CONTINUACIÓN**

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 del tratamiento incluyendo esta fase de tratamiento sea alrededor de 2 años

RADIOTERAPIA

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.

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

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.
---	--

8. PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA

Grado de Recomendación B	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometria 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 citometria de flujo sea realizada por personal entrenado en esta prueba
Grado de recomendación: C	Se sugiere realizar EMR como predictor de recaída en LLA

9. SEGUIMIENTO

Recomendación: Fuerte a favor	Se recomienda realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica u oncología 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 años 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

10. FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SECUELAS

Grado de recomendación: C	Se sugiere seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas: valoración por neuropediatra 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.

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

*Las recomendaciones con * son claves para la generación de indicadores. Ver sección
plan de implementación.*

1.DETECCION OPORTUNA

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 Prevalente de la Infancia (AIEPI)
----------------------------------	---

**2. PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LINFOMAS Y
LEUCEMIAS AGUDAS**

Grado de recomendación: D	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma 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.
Grado de recomendación: D	Se sugiere tomar hemograma, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos, LHD, 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. SIGNOS Y SINTOMAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

Grado de recomendación D	Se sugiere evaluar por los siguiente signos y sintomas de leucemia mieloide agiad en poblacion pediátrica: adinamia-débilidad 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

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 hematopoyetico 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 seguimientos por hematología pediátrica.

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

Recomendación: Fuerte a favor	a	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	a	El estudio morfológico se hace en los mielogramas realizados con la muestra directamente tomada del aspirado de médula ósea.
Recomendación: Fuerte a favor	a	La muestra se debe separar en dos tubos, un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para estudio morfológico, inmunofenotipo y biología molecular y un tubo con una muestra de 3mL para citogenética y cariotipo.
Recomendación: Fuerte a favor	a	Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células, si no es posible realizar el mielograma realizar 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	a	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	a	Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c, CD79a y/o 19, MPO.
Recomendación: Fuerte a favor	a	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	a	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

Recomendación: Fuerte a favor	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

6. CLASIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

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	<p>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:*</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 riesgo favorable. Riesgo intermedio: Los pacientes no clasificados como favorables o desfavorables. Riesgo desfavorable: Las leucemias que tienen anormalidades del cromosoma 12, monosomía 7, anormalidades 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 medula 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
Grado de recomendación B	<p>La clasificación de riesgo recomendada >15 años:</p> <p>Riesgo favorable: t(8;21), inv(16) o t(16;16), NPMc positivo y ITD-FLT3 negativo (con citogenética normal).</p> <p>CEBPA mutado (con citogenética normal)</p> <p>Riesgo intermedio: Los pacientes no clasificados como favorables o desfavorables.</p> <p>Riesgo desfavorable:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 anormalidades no relacionadas
Grado de recomendación B	Se recomienda realizar estudio de enfermedad residual mínima por citometria 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 >1000, plaquetas >100000 y <5% de blastos en el mielograma.

7. TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO

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

- **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.

- **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 a favor	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.

- **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*

- **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 ser llevado 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	Si el paciente no tiene como donante emparentado compatible, se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de

favor	Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m ² /cada 12 horas por 3 días.
--------------	---

• **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 por consenso de expertos	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

8. EVALUACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

Grado de recomendación B	Se recomienda medir la enfermedad residual mínima utilizando citometria 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.

9. SEGUIMIENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO

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 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

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 aloTMO. Esta contraindicada la vacunación de estos con la vacuna de polio oral (virus vivos atenuados)
---------------------------------	--

1. DETECCION Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

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.

ESTRATIFICACION 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

TRATAMIENTO

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

MEDICION 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.
----------------------------------	---

**RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE PREGUNTAS GENERALES DE
LINFOMAS Y LEUCEMIAS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES**

1. CENTROS PEDIATRICOS

Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades para la atención integral del cáncer pediátrico	Recomendación: Fuerte a favor
Se sugiere que las unidades funcionales de atención integral del cáncer cuenten con las siguientes condiciones: 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.	Recomendación: Fuerte a favor

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.	
---	--

2. PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL

Se recomienda establecer el riesgo para desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños con leucemias agudas y linfoma no Hodgkin	Buena práctica
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)	Grado de recomendación: C

Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.	Buena práctica
Se recomienda el uso de Rasburicasa en los pacientes de alto riesgo para desarrollo de SLTA (LLA, LNH y LMA).	Recomendación: Fuerte a favor
Para pacientes con niveles elevados de ácido úrico se sugiere el uso de rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.	Recomendación: Débil a favor

3. CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS PACIENTES

Se recomienda que el personal de salud reconozca los cambios emocionales que los pacientes presentan y brinden apoyo durante el tratamiento	Grado de recomendación: B
---	----------------------------------

4. CARDIOPROTECTORES

No existe evidencia clara para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas.	Recomendación: Incierta
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.	Buena práctica

SECCION PRELIMINARES

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.

Las GPC pretenden contribuir con el incremento de la capacidad resolutive de los prestadores de servicios de salud, fomentando el mejoramiento continuo mediante la definición de estándares y el desarrollo de instrumentos de evaluación de la calidad de la atención que conlleven la disminución de la variabilidad de manejo frente a una situación clínica determinada. Así mismo, una GPC propende por la actualización y educación continua del talento humano en salud y por el mejoramiento de la comunicación médico-paciente.

En Colombia, el Ministerio de la Protección Social, en asocio con grupos expertos, adelanta el proceso de desarrollo de un grupo de guías en temas prioritarios para la salud de los colombianos. Se espera que las guías, además de contribuir en los aspectos antes mencionados, promuevan el uso racional de los recursos cada vez más escasos de salud y faciliten la implementación de procesos administrativos, científicos y logísticos de las patologías o condiciones de salud abordadas.

En consecuencia, el componente clínico de desarrollo de las guías en conjunto con la Evaluación Económica (EE) de las alternativas seleccionadas como las más costo-efectivas, hacen parte de lo que el Ministerio de la Protección Social ha denominado Guía de práctica clínica(GPC), las cuales incluyen además un tercer componente de Evaluación de Impacto Presupuestal (EIP) y orientan la toma de decisiones a nivel gubernamental. Estos tres componentes se desarrollan de manera articulada, integral y continua, y pretenden contribuir al fortalecimiento de las políticas y programas de salud que garanticen integralmente la salud individual y colectiva en condiciones de calidad, equidad y eficiencia, con impacto en los resultados de salud de la población en general.

FUENTE DE FINANCIACION

El desarrollo de la presente guía ha sido financiado por el Ministerio de la protección social y el departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 1609 de 2010 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la convocatoria 500 de 2009 para la elaboración de Guía de práctica clínicaGPC en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

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:

- ACHOP: Asociación Colombiana de Hemato-oncología pediátrica
- AIEPI: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia
- BFM: Berlin Frankfurt Muster
- CC: casos y controles
- CCG: Cancer Children Group
- EH: Enfermedad de Hodgkin
- GPC: Guía de práctica clínica
- GDG: Grupo Desarrollador de Guías
- IC: Intervalo de confianza
- INC: Instituto Nacional de Cancerología
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LH: Linfoma Hodgkin
- LLA: Leucemia Linfoide Aguda
- LMA: Leucemia mieloide aguda
- LPA: Leucemia promielocítica aguda
- MTX: Metotrexate.
- NCI: National Cancer Institute
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización panamericana de la salud
- OR: Odds ratio.
- PET/CT: Tomografía con emisión de positrones integrado con Tomografía Axial Computarizada
- PTI: Púrpura trombocitopénica inmunológica
- RME: Ratio de mortalidad estandarizado
- RR: Riesgo relativo
- SG: Supervivencia global.
- SIVIGILA: Sistema de vigilancia de las leucemias
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad
- SNC: Sistema nervioso central.
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TGO: Aspartato aminotransferasa
- TGP: Glutamato aminotransferasa
- TR: Tasa de respuesta
- TRC: Tasa de Remisión Completa
- UNICEF: Fondo de Naciones Unidas para la Infancia
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

GLOSARIO DE TÉRMINOS:

- EMR o Enfermedad Mínima Residual
- Etoposídeos: inhibidores de la topoisomerasa II, el más conocido de este grupo es el etoposido
- FLT3: FMS LIKE TIROSINKINASA 3: Este gen codifica un receptor de la clase III de la tirosina quinasa que regula la hematopoyesis.
- K-RAS- N-RAS: Las **proteínas Ras**, junto con el gen que lleva el mismo nombre, son un conjunto de interruptores-reguladores moleculares muy importantes en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares que controlan diferentes fenómenos: integridad del citoesqueleto; proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular y la apoptosis
- No Respuesta NR: Menos del 50% en disminución de lesiones
- NPM1: NUCLEOFOSMINA se asocia con las estructuras de ribonucleoproteína nucleolar
- Progresión de enfermedad PE: Crecimiento en más del 25% sobre lesiones iniciales o aparición de nueva lesión
- PSC 833: medicamento análogo de la ciclosporina, Valspodar
- Respuesta Completa RC: Desaparición de síntomas y toda evidencia de enfermedad
- Respuesta Parcial RP : Disminución en más del 50% del diámetro de las lesiones iniciales

JUSTIFICACION DE LA GUIA:

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 %. Las proyecciones presentan un triste panorama a 2010 donde las tasas de sobrevivencia fueron del 85 a 90% para países desarrollados y del 40-50% para los subdesarrollados. Esta situación exige la formulación de políticas públicas que desafíen esta tendencia, como lo han hecho varios países similares al nuestro. (Howard, 2004)

El cáncer en los niños es distinto al que se presenta en los adultos por tipo de patología, comportamiento clínico, tratamiento y sobrevivencia. 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 85-90% de curación. En el 2009 según el DANE, Colombia tenía una población estimada de 48.982.063 millones de habitantes, atendió 2000 casos nuevos, 38 % menores de 19 años, el 17% falleció en el primer año, 35 % abandonaron el tratamiento y la tasa de sobrevivencia global no superó el 43%, comparado con 85% en países más desarrollados. El agravante actual no es el abandono, sino el traslado de pacientes a otras instituciones. La atención integral oportuno 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 y que a través de la Asociación Colombiana de Hematooncología Pediátrica (ACHOP) puedan compartir las dificultades, buscar las mejores soluciones, establecer protocolos de manejo y llevar un registro de los casos diagnosticados y tratados para así tener una verdadera casuística en el país en beneficio de los niños, niñas y adolescentes que padecen estas enfermedades.

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 etiología no es clara y se han planteado múltiples factores genéticos y no genéticos relacionados con el aumento del riesgo de LLA (Ross, 1994). En los últimos años se han logrado avances muy importantes en los resultados del tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo, alcanzando supervivencia libres de enfermedad superiores al 85% en los de riesgo bajo y 30-40% en los de riesgo alto (Pui, 2004). En Colombia los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) son muy bajos; algunos centros de referencia

para atención de cáncer pueden tener supervivencia alrededor del 60%. Sin embargo no es la realidad para todo el país. De acuerdo a un informe de atención de niños con diagnóstico de LLA en Latinoamérica, Colombia tiene la menor tasa de sobrevivencia del continente; en esta evaluación se incluyeron países sin la cobertura de salud que tiene nuestro país. (Bray, 2004). El tratamiento de los niños con diagnóstico de LLA va dirigido de acuerdo a la clasificación de riesgo asignada al diagnóstico: pacientes de riesgo bajo reciben quimioterapia menos intensiva que los de riesgo alto. Las tasas de supervivencia a 5 años de los niños de riesgo bajo se encuentran alrededor de 80% comparada con el 40 % para el riesgo alto (Carroll, 2003; Pullen, 1999; Pui, 2006).

En el mundo existen varios protocolos de tratamiento para esta patología [BFM (Schrappe, 2000),CCG (Hilden, 2006),Dana Farber Cancer Center (DFCC) (Moghrabi, 2007), AIEOP (Arico, 2008) y St Jude (Pui, 2004) entre otros, que demuestran altas tasas de curación de esta enfermedad. Con el tratamiento de la LLA se ha logrado tasas de curación global superiores al 80% en países desarrollados y dado que en Colombia éstas son inferiores (ACHOP,2006), es necesario hacer una revisión de la propuesta terapéutica para mejorar estos resultados. En nuestro país la situación del cáncer en los niños, específicamente de las leucemias, constituye un problema que debe ser considerado como una enfermedad de interés en salud pública. Desde 2008, las leucemias agudas forman parte del sistema SIVIGILA para hacer seguimiento de la enfermedad como una entidad trazadora de mortalidad en cáncer infantil; también tiene como propósito disminuir la mortalidad y mejorar la oportunidad en el diagnóstico y tratamiento de los niños afectados por esta patología.

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 (6). 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 (7). La etiología de la LMA en la mayor parte de los casos es desconocida, aunque se han descrito factores asociados a su aparición: ciertos síndromes genéticos como la trisomía 21, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, agamglobulinemia congénita, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Diamond-Blackfan, síndrome de Poland, Neurofibromatosis y la enfermedad de Kostmann (8). Algunos factores medio ambientales que han sido implicados, incluyen: radiación ionizante, derivados del benceno, agentes alquilantes y derivados de las epipodofilotoxina (9). Como requisitos diagnósticos mínimos de la LMA se debe contar con un 20% o más de células morfológicamente compatibles con blastos de tipo mieloide en el aspirado de médula ósea o en el extendido de sangre periférica. Para su adecuada clasificación se debe contar con estudios de tipificación inmunológica y en caso de no tenerlos, se debe realizar tinciones citoquímicas como mieloperoxidasa y esterasas (10,11). En la actualidad la realización de estudios de citogenética y de biología molecular como RT-PCR o FISH para detectar

translocaciones específicas y otras alteraciones, se ha vuelto central para dirigir la terapia más adecuada (12-16).

La LMA (excluyendo el subtipo promielocítico) es una enfermedad que puede alcanzar probabilidad de sobrevida a 5 años de alrededor del 50% en países desarrollados. El subtipo de leucemia promielocítica tiene mejores probabilidades de curación que son mayores del 75%(17). El tratamiento de LMA promielocítica es diferente a las otras leucemias, por lo tanto es importante contar con recomendaciones para las dos formas: la LMA Promielo y No Promielo.

En Colombia, los avances y resultados en el tratamiento, si se miden como sobrevida a largo plazo, aún son precarios. Los determinantes de estos resultados son complejos y dependen no solamente de la enfermedad, del hospedero y del tratamiento, sino del acceso y organización de los servicios de salud (2). Esto hace que los resultados clínicos en sobrevida de esta enfermedad en Colombia sean muy pobres (menores del 20%), aunque no hay muchos datos estadísticos específicos actualizados y confiables. Aunque comparativamente con otras enfermedades su incidencia es relativamente baja, la complejidad de su tratamiento, los costos involucrados en él, y la morbilidad y mortalidad implicadas, la hacen muy relevante para el desarrollo de GPC.

El desarrollo de una GPC para el diagnóstico y manejo de los niños, niñas y adolescentes con LLA ofrecerá un lineamiento general para el manejo integral de esta patología; una atención uniforme que permita evaluar realmente el desenlace de estos pacientes en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad; además ofrecerá una oportunidad para evaluar la morbilidad y efectos tardíos del tratamiento.

El desarrollo de una GPC para el diagnóstico y manejo de los niños, niñas y adolescentes con LLA y LMA , ofrecerá un lineamiento general para el manejo integral de esta patología de manera que los niños y niñas en Colombia reciban una atención uniforme que permita evaluar realmente el desenlace de estos pacientes en términos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad; además ofrecerá una oportunidad de evaluación de morbilidad asociada al tratamiento y efectos tardíos del mismo. Existe evidencia disponible que permite hacer recomendaciones basadas en un proceso sistemático: una revisión preliminar de la literatura de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales contribuirá al desarrollo de novo del proceso de elaboración de la guía. Adicionalmente, se cuenta con las metodologías y expertos para desarrollar consensos para algunas preguntas clínicas.

ALCANCE Y OBJETIVOSLEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIATRICA

IDENTIFICACION

La definición de alcance y objetivos se desarrolló y llevó a cabo a partir de un acuerdo consensuado entre el ente gestor (Ministerio de la Protección Social) y el grupo desarrollador de la Guía. Para este proceso en primer lugar el grupo desarrollador mediante una revisión de literatura, estableció de manera preliminar los temas y subtemas, los objetivos, antecedentes y justificación de la necesidad de generar cada guía, en términos de la carga de enfermedad, el impacto hacia los usuarios de las recomendaciones de las mismas, más una apreciación acerca de las razones por las cuales su implementación resultaría beneficiosa para el sistema de salud colombiano.

Posteriormente, el documento preliminar de alcance y objetivos se discutió con el ente gestor, mediante consulta a expertos en cada una de las áreas del Ministerio de la protección Social, así mismo el documento fue publicado en pagina web y durante un mes y se recibieron comentarios y/o sugerencias las cuales fueron analizadas por el grupo desarrollador en conjunto con el ente gestor.

A partir de la retroalimentación recibida, se realizaron los ajustes pertinentes y el documento definitivo en el cual se fijan los alcances y objetivos de la Guía fue publicado en página web.

Teniendo en cuenta el alcance y los objetivos definidos previamente por el GDG en consenso con el ente gestor, se identificaron y seleccionaron los temas mediante la evaluación del proceso de atención clínica, el cual permitió establecer los aspectos relevantes relacionados con dificultades o problemas en la prestación de los servicios por parte de los profesionales de la salud derivados de variaciones en los esquemas de manejo. La priorización y selección de los tópicos se enfocó en aquellos que implicaban mayor morbilidad, mortalidad, infecciones intrahospitalarias, complicaciones médico-quirúrgicas y calidad de vida de los usuarios, sobre estos se inició el proceso de formulación de preguntas preliminares.

Los objetivos y población diana se presentan en la sección correspondiente de cada sub-guía.

PREGUNTAS CLINICAS QUE ABORDA LA GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS EN POBLACION PEDIATRICA

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

1. Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) en los niños, niñas y adolescentes?
2. Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LLA en niños, niñas y adolescentes?
3. Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LLA?
4. Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para el diagnóstico de LLA en niños, niñas y adolescentes?
5. Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LLA?
6. ¿Cuál es el tratamiento más seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en distintos grupos de riesgo (alto, intermedio, bajo) con respecto a la supervivencia?
7. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona vs prednisona en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA durante la fase de inducción, en términos de remisión y eventos adversos?
8. ¿Cuál es la efectividad de estimulantes de colonias como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LLA y neutropenia febril?
9. ¿Cuál es la efectividad de las antraciclinas en la fase de inducción para la supervivencia de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LLA?
10. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia encefálica dentro del tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA y compromiso del sistema nervioso central (SNC)?
11. ¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de secuelas (neurológicas, cardiovasculares y endocrinas) en pacientes pediátricos con LLA que finalizan tratamiento?

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

PREGUNTAS PRELIMINARES LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (NO PROMIELOCÍTICA)

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo en los niños, niñas y adolescentes que contribuyen al desarrollo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA)?

2. Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes?
3. Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de Leucemia Mieloide Aguda?
4. Cual son las pruebas diagnósticas más útiles para el diagnóstico de LLA en niños, niñas y adolescentes?
5. Cuáles son las pruebas diagnósticas más útiles para estratificar la categoría de riesgo en pacientes pediátricos con LMA comparada con una clasificación donde no se incluyan estas pruebas?
6. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo”, cuál es la eficacia en adicionar un tercer medicamento de quimioterapia (vg: etoposido o tioguanina o dexametasona) al esquema de citarabina a 100 mg/m²/dosis por 7 días con daunorubicina 45 mg/m³/dosis por 3 días (esquema 7+3) para mejorar el porcentaje de pacientes que logran remisión completa al final de la inducción y en el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
7. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo”, cuál es la eficacia y toxicidad de cambiar la daunorubicina por otra antraciclina (vg: Doxorubicina o Mitoxantrona o Idarubicina) en el esquema 7+3 de inducción, para aumentar el porcentaje de pacientes que logran remisión completa al final de la inducción y en el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
8. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” que entran en remisión completa al final de la inducción, cuál es la eficacia de realizar un trasplante con progenitores hematopoyéticos emparentados compatibles, comparado con continuar con ciclos de quimioterapia, para lograr un incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
9. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo”, cuál es la eficacia en añadir un segundo ciclo de inducción con dosis altas de Citarabina y Mitoxantrona (HAM) comparado con un segundo ciclo tipo esquema 7+3, para aumentar el porcentaje de pacientes que logran remisión completa al final de la inducción y en el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
10. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” que entran en remisión completa al final de la inducción cuál es la eficacia de realizar un trasplante con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles comparado con continuar con administración de ciclos de quimioterapia, para lograr un incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
11. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” que entran en remisión completa al final de la inducción, cuál es la eficacia de dar quimioterapia de mantenimiento comparado con 2 ciclos de quimioterapia pos-remisión, para lograr un incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
12. En personas <18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” cual es la eficacia del uso de quimioterapia intratecal comparado con no colocar quimioterapia intratecal en disminuir el porcentaje de pacientes con recaída leucémica en el SNC

13. Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para el seguimiento de los pacientes pediátricos con LMA?
14. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo”, cuál es la valor pronóstico de la enfermedad residual mínima al final del primer (día 14) o segundo ciclo (día 28) de quimioterapia de inducción, comparado con la no medición de esta en la sobrevida libre de evento a 5 años?

Preguntas Preliminares Tratamiento LMA Promielocítica

1. En personas <18 años de edad con diagnóstico de leucemia promielocítica de novo cuál es la utilidad de la evaluación de los recuentos de leucocitos al diagnóstico para una clasificación en grupos de riesgo (pronóstica) comparada con una clasificación sin recuento de leucocitos?
2. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA tipo promielocítica “de novo”, cuál es la eficacia en añadir ácido todo transretinoico (ATRA) a un esquema de quimioterapia y antraciclinas para lograr el incremento de la sobrevida libre de evento a 5 años?
3. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia promielocítica “de novo”, cuál es la eficacia de cambiar la daunorubicina por otra antraciclina (vg: Doxorubicina o Mitoxantrona o Idarubicina) en el esquema de quimioterapia para alcanzar el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?
4. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA tipo promielocítica “de novo”, cuál es la eficacia en añadir trióxido de arsénico (AsO3) a un esquema de quimioterapia, para incrementar la sobrevida libre de evento a 5 años en primera línea de tratamiento?
5. En personas menores de 18 años de edad con diagnóstico de LMA “de novo” tipo promielocítica, cuál es la eficacia del uso de quimioterapia intratecal en el esquema de quimioterapia, comparado con no administrar quimioterapia intratecal, en términos de disminuir el porcentaje de pacientes con recaída leucémica en el SNC.

PREGUNTAS GENERALES PARA LEUCEMIAS Y LINFOMAS

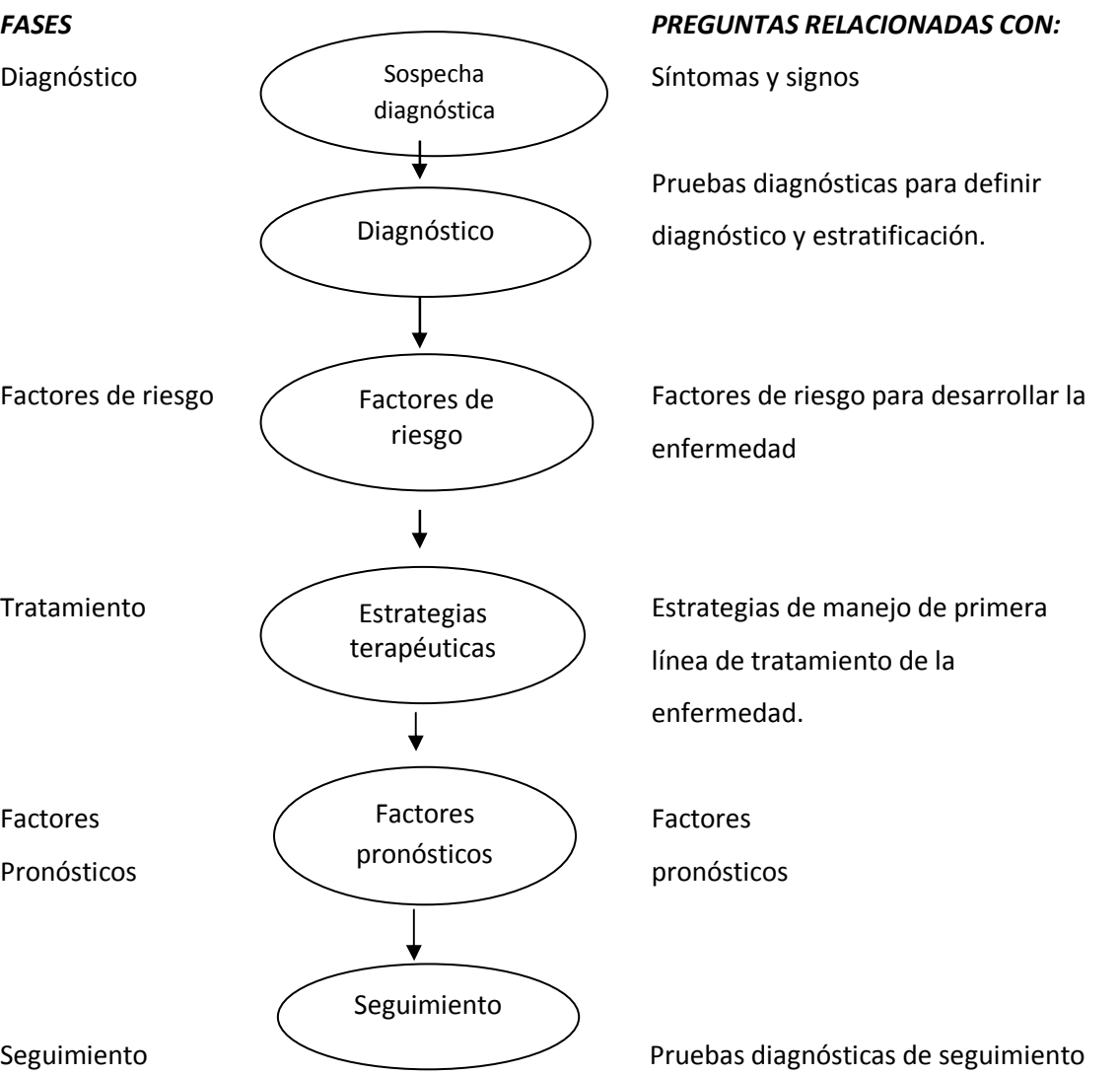
- 1.Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?
2. Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?
- 3.Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuales son sus componentes?
- 4.Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardio-protectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con Linfomas y leucemias?

SECCIÓN DE METODOLOGÍA

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

El equipo de trabajo identificó los aspectos específicos que la GPC debería abordar y sobre estos se formularon una serie de preguntas clínicas como punto de partida. De esta manera, se creó un mapa de decisiones de manejo clínico de la enfermedad a partir del cual se generaron las preguntas preliminares de cada patología.

Figura 1. Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GPC.



Posteriormente, el equipo desarrolló un listado tentativo de criterios temáticos a abordar en la guía, basados en: los aspectos del mapa de decisiones, la revisión preliminar de la literatura y la experiencia profesional. El listado consideró la siguiente información:

- Área de contenido: contiene los aspectos a abordar en la GPC, basados en el mapa de decisiones para leucemias y linfomas infantiles.
- Descripción del área: en este campo se describieron los diferentes factores de riesgo, métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento encontrados en la revisión del tema.
- Revisión preliminar de la literatura: se realizó una revisión preliminar de la literatura existente sobre leucemias y linfomas infantiles.
- Preguntas de la práctica clínica: una vez revisadas las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados o estudios observacionales, en cada aspecto de la enfermedad, se identificaron en cada sección del diagrama de flujo áreas en las que existían controversias o vacíos de conocimiento para la atención integral de leucemias y linfomas en niños. También se consideraron aspectos claves del proceso de atención.

Con la información identificada en el paso anterior, cada miembro del equipo realizó un listado de preguntas que consideró pertinentes para la GPC. De este primer acercamiento se elaboró un listado tentativo de preguntas que fueron sometidas a evaluación. Para ello cada miembro del equipo asignó un puntaje de 1 a 5 de acuerdo a cada ítem a evaluar.

Una vez cada equipo diligenció la tabla, se realizaron varias sesiones de consenso informal presenciales o virtuales con el fin de definir para cada pregunta su potencial inclusión en la GPC. El resultado del paso anterior fue la selección de preguntas clínicas preliminares para los aspectos clínicos a abordar en la GPC. Algunas preguntas relacionadas de forma global con las 4 sub-guías fueron categorizadas como “preguntas generales”.

DETERMINACIÓN DE DESENLACES

Teniendo en cuenta que, la identificación de los desenlaces considerados más importantes orientarían las búsquedas de la literatura y permitirían generar las recomendaciones relevantes, se efectuó una búsqueda de los múltiples desenlaces para las actividades, procedimientos e intervenciones de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico, los cuales fueron calificados basados en la magnitud del efecto reportado, el nivel de evidencia y la factibilidad de la medición.

Adicionalmente, se tuvieron en cuenta las metas de gestión y de resultado en salud establecidas, es decir se identificaron los desenlaces más importantes asociados a morbilidad, mortalidad, características operativas de pruebas diagnósticas o costos así como los resultados esperados del proceso de difusión, diseminación y adherencia de la GPC.

Posteriormente se realizó un primer filtro de los desenlaces listados y se seleccionaron los más importantes de acuerdo a su pertinencia y utilidad para medir los resultados esperados del proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC. Una vez fueron identificados se incluyeron dentro de las preguntas aprobadas y estas a su vez fueron estructuradas en el formato PICOT/PECOT.

Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores.

Una vez definidas las preguntas, estas se presentaron a los usuarios y pacientes/cuidadores utilizando diferentes mecanismos de participación (Ver sección de inclusión de perspectivas de usuarios y pacientes). Este paso permitió conocer la opinión de estos grupos acerca de las preguntas formuladas, así como conocer que vacíos se presentaron.

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

1. Proveniente de usuarios: cuál es el momento para transferir a especialista? Pregunta incluida en la GPC.
2. Proveniente de pacientes: cuál es la nutrición que deben recibir los niños, niñas y adolescentes durante el tratamiento? Pregunta incluida en la guía de pacientes.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS EN FORMATO PICO

Una vez identificadas las preguntas clínicas y los desenlaces asociados a cada pregunta, se formularon las preguntas clínicas en formato PICO/PECO con sus adaptaciones para cada tipo de pregunta.

IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE PREGUNTAS ECONÓMICAS

La identificación de preguntas preliminares económicas se efectuó conjuntamente con la selección y priorización de preguntas clínicas. De esta manera, el grupo de evaluación económica en conjunto con los expertos clínicos de cada sub-guía, realizaron la selección y priorización preliminar de preguntas teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Relevancia de la evaluación económica (Desde el punto de vista de la pregunta clínica)
- Necesidad de evaluación económica (¿Existen diferencias apreciables en costos y en la efectividad entre las alternativas consideradas?, ¿Es la alternativa más efectiva también la más costosa?, ¿existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia de las alternativas consideradas? ¿alguna de las alternativas no está incluida en el POS?)

A partir del anterior análisis, se generó un listado de preguntas preliminares y en aquellos casos en que se considero necesario, la pregunta preseleccionada fue reformulada para que en ésta, aparecieran claras las alternativas a comparar y los desenlaces en términos económicos.

Posteriormente las preguntas preseleccionadas para evaluación económica fueron analizadas mediante consenso con el GDG desde el punto de vista de la calidad de la evidencia encontrada (ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis) con respecto a la eficacia de las alternativas consideradas

Adicionalmente se tomaron en cuenta ciertos aspectos también relevantes de las alternativas a estudiar tales como:

- ¿Se recobra o es objeto de tutela?
- ¿Alguna de las opciones propuestas constituye el deber ser?

Posteriormente se procedió a asignar prioridad a las preguntas mediante la utilización de la herramienta 20 de la GM, la cual asigna las siguientes puntuaciones:

- Prioridad alta: para asignar prioridad alta a la pregunta se tuvo en cuenta si los expertos clínicos consideraban que era razonable esperar encontrar evidencia de alta calidad en las alternativas expuestas y sobre la opinión que se tiene acerca de la frecuencia del uso de recobros.
- Prioridad media: Se asignó prioridad media a aquellas preguntas para las cuales los expertos clínicos consideraron que existe alta incertidumbre sobre la calidad de la evidencia que se pudiera encontrar.

Finalmente, se procedió a la formulación estructurada de las potenciales preguntas de evaluación económica según los criterios PECOT + R.

DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles.

Posteriormente el GDG, evaluó la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por cuatro evaluadores capacitados, quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores. Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía.

Adicionalmente, de acuerdo a las recomendaciones de otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitaban ser revisados y que servirían de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron unas reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada sub-guía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o si la guía debía realizarse de *novo*.

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de *novo* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de *novo* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social.

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, para la elaboración de la Guía de práctica clínica de leucemias y linfomas en edad pediátrica el GDG decide que es necesario realizar un desarrollo de novo puesto que no se encontraron guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El primer paso fue la búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), MEDLINE, Center for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye las bases de datos de Health technology assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), LILACS, Econlit, EMBASE. Adicionalmente se consultó literatura gris.

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos de LH, LNH, LLA y LMA fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo de la GM.

Desarrollo del protocolo de la revisión

Por cada patología, se realizó un protocolo de revisión sistemática de la literatura que incluía la actualización de las revisiones sistemáticas de buena calidad identificadas.

De manera global el protocolo está compuesto de las siguientes secciones:

- Aspecto clínico: incluye las preguntas clínicas de cada aspecto a abordar.
- Objetivos: descripción corta de los objetivos de la revisión en cada aspecto clínico.
- Criterios de inclusión y exclusión de los estudios
- Fuentes de información: bases de datos utilizadas y fechas de inicio de búsqueda para actualizaciones de RS.
- Estrategias de búsqueda: identificación de términos Mesh y palabras clave para la búsqueda en las diferentes bases de datos.
- Métodos de la revisión: se especifica la forma en que se selecciono y califico la evidencia identificada para cada aspecto clínico.

Búsqueda de la evidencia

El GDG con apoyo de epidemiólogos con experiencia en revisiones sistemáticas y elaboración de GPC desarrolló las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Las estrategias finales fueron validadas con los expertos temáticos y el Trial Search Coordinator del Grupo Revisor Cochrane de ITS.

Los filtros de búsqueda validados para la identificación de los diferentes tipos de estudio para responder las preguntas fueron utilizados de acuerdo al tipo de aspecto clínico. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. La búsqueda fue realizada hasta Diciembre 2011.

Las siguientes bases de datos se incluyeron en la búsqueda de la literatura:

1. La librería Cochrane
2. MEDLINE
3. EMBASE
4. LILACS
5. Current controlled trials
6. CRD– Centre for Reviews and dissemination database
7. PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS
8. WHOLIS - Sistema de Información de la biblioteca de la OMS
9. PubMed:
10. Biomed central: <http://www.biomedcentral.com/>
11. Registros de investigación PdQ clinical trials database
http://www.cancer.gov/search/clinical_trials/
12. NHMRC clinical trials centre: <http://www.ctc.usyd.edu.au/>
13. Contactos interpersonales con investigadores

14. Metabuscador Recursos Bibliográficos Universidad Nacional de Colombia
15. Revista del Instituto Nacional de Cancerología
16. Literatura gris (informes técnicos, actas de congresos, tesis doctorales y ensayos inéditos)
17. búsqueda manual (artículos que han faltado en base de datos y lista de referencia)

En el Anexo 2 se encuentran las estrategias de búsqueda.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

La estrategia de búsqueda fue adaptada para las diferentes bases de datos. La selección fue realizada de forma pareada basada en títulos o resúmenes. La evidencia seleccionada fue calificada con los CASP de la GM, obteniendo el riesgo de sesgo de cada uno. Para los estudios seleccionados basados en exactitud y aplicabilidad se crearon tablas de evidencia modelo SIGN.

En el Anexo 3 se encuentra el diagrama de flujo de selección de la evidencia.

Consideración especial GPC cáncer infantil:

Varias agencias internacionales han identificado un aspecto particular del desarrollo de guías de práctica clínica para patologías como cáncer infantil. Debido a razones de reclutamiento adecuado de pacientes y consideraciones éticas, no siempre es posible contar con ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, se considera la inclusión de otros tipos de estudios observacionales. Otro aspecto importante de la inclusión de estos tipos de estudios es la identificación de toxicidad a largo plazo que no es posible identificar con ECA. Para esta GPC el balance riesgo beneficio es un aspecto clave en la generación de las recomendaciones por lo tanto la inclusión de consideraciones de eventos adversos provenientes de estudios observacionales es requerida.

Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones: se han desarrollado dos sistemas. Para los aspectos clínicos de Factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utiliza el sistema SIGN y para tratamiento el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*). Esto se realizó debido a que en la actualidad GRADE se encuentra validado solo para preguntas clínicas de tratamiento. Para otro tipo de preguntas clínicas se encuentra en investigación. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se han desarrollado con el método de consenso formal RAND.

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++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
- 1- Metaanálisis, 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 metaanálisis, 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

Este sistema permite tomar en consideración diferentes aspectos que influencias las recomendaciones. En la actualidad se encuentra validado para preguntas clínicas de tratamiento. Para las preguntas de diagnóstico se encuentra en investigación. (www.gradeworkingroup.com). El sistema con un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente, de fácil manejo por los equipos elaboradores de GPC.

Las principales etapas que conforman el sistema GRADE se describen a continuación:

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En la etapa inicial de la formulación de las preguntas clínicas el GDG y los grupos de interés determinaron las variables de desenlace más importantes para cada pregunta clínica con la siguiente calificación:

- 1-3: variable de resultado sin importancia. No se deben incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no jugarán un papel importante en la formulación de las recomendaciones.
- 4-6: variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones.
- 7-9: variable de resultado clave para la toma de decisiones.

Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables de desenlace priorizadas de acuerdo al tipo de estudio, riesgo de sesgo, consistencia de los resultados, aplicabilidad a la población diana, tamaño del efecto entre otras, la evidencia puede disminuir o aumentar la calidad de la evidencia asociada a una variable de desenlace en particular.

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si* (e. observacionales)
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio Inconsistencia importante (-1)	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: $RR > 2$ ó $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1) . Evidencia de una muy fuerte asociación $RR > 5$ ó $< 0,2$ basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Moderada			
Baja	Estudio observacional		

Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
----------	--------------------------	--	--

*Adaptado de www.gradeworkinggroup.com

C) Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La graduación de la fuerza de cada recomendación se determina con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que deben ser revisadas por el GDG, el ente gestor y grupos de interés. Se desarrolló una mesa de trabajo para LH y otra para LNH con representantes de usuarios y de pacientes para formular la fuerza de la recomendación.

Adicionalmente existen una serie de factores que hay que tener en cuenta en la graduación de las recomendaciones:

- 1. **Balance entre beneficios y riesgos:** para realizar una adecuada valoración entre los desenlaces de efectividad, seguridad y toxicidad. Se deben considerar los riesgos y beneficios de las intervenciones y la influencia de cada uno sobre los pacientes.
- 2. **Calidad de la evidencia científica:** antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observada. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, debería disminuir la confianza y por tanto la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación (Grade working group).
- 3. **Valores y preferencias:** las preferencias de los pacientes son un aspecto importante en la selección de la recomendación y la fuerza de esta, puesto que es importante considerar la futura adherencia a las recomendaciones.
- 4. **Costos:** este aspecto es específico de cada contexto en donde la guía se implementará dado que los costos son diferentes entre países, pero representan un aspecto relevante en el proceso de toma de decisiones y formulación de las recomendaciones en preguntas clínicas donde es posible realizar una evaluación económica.

Una vez revisadas las consideraciones anteriores se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

GRADE	FUERTE	DEBIL	INCIERTO O NINGUNA	DEBIL	FUERTE
-------	--------	-------	--------------------	-------	--------

			DIFERENCIA		
RECOMENDACIÓN	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

Adaptado de <http://www.cancerguidelines.ca>

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.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS:

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

- 1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil
- 2. La evidencia encontrada era contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, fueron seleccionadas 20 preguntas para llevar al consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica, se seleccionó como metodología de consenso el método e-Delphi

para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico

METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI

DEFINICIÓN DEL DELPHI

El método Delphi es una *“técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones”* a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados.

En este caso, el desarrollo de la metodología se hizo a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos, lo que en la literatura se conoce como la variación e-Delphi. El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

MÉTODOS

De las 16 preguntas clínicas, 3 correspondieron a la sub-guía de linfoma no Hodgkin, 5 a la guía de leucemia mieloide aguda y 7 a la sub-guía de leucemia linfocítica aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

Para cada pregunta se formuló un capítulo que incluía las indicaciones de la intervención o procedimiento en evaluación.

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente. El único criterio de selección de los expertos fue ser oncólogos, onco-hematólogos o hematólogos pediatras con experiencia en Colombia. Se invitaron en total 35 participantes pertenecientes a la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP).

INSTRUMENTOS

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de cada sub-guía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera como se diseñan los cuestionarios y como se define el consenso, el formato utilizado adaptó las recomendaciones del “RAND Appropriateness method” con el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de

calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o de desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas.

FASE DE DESARROLLO

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el grado en que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados.

Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados, por correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que se halló.

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó total consenso. Los patrones de votación y los comentarios soportaron los puntajes obtenidos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas:

Para **pruebas diagnósticas**. Se consideró apropiada una prueba para cada indicación cuando “la información adicional provista sumada al juicio clínico, superaba en un margen suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar el procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para **intervenciones terapéuticas**. Se consideró apropiado cuando “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”.

Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua interpretada de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se consideró INAPROPIADA, cuando los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el pacientes.

4-6 = La indicación de la intervención se consideró INCIERTA, cuando los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención se consideró APROPIADA según las definiciones mencionadas

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

DEFINICIÓN DE CONSENSO

Para la definición de consenso se uso del ***rango Interpercentil ajustado por asimetría*** (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el ***rango interpercentil*** 30-70. Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango interpercentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. El resultado pemitio dar recomendaciones fuertes.

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

La incorporación de la perspectiva de los pacientes se realizó en cuatro momentos particulares:

1. En la fase previa a la extracción de las recomendaciones, fase en la cual se vinculó a los pacientes y sus cuidadores en dos de los pasos específicos:
 - a. Formulación de preguntas clínicas: en este paso el objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar nuevas preguntas clínicas que se consideraran relevantes o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores.
 - b. Identificación de desenlaces: en el mismo ejercicio mencionado se exploraron los desenlaces importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo en el proceso de atención.

La metodología usada para explorar la experiencia del cuidado, identificar e incluir los valores y preferencias de los pacientes y cuidadores para esta fase del desarrollo de la guía, fue el mapeo conceptual, considerado como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierran una situación particular (6). Esta metodología cuanti-cualitativa permitió explorar de manera eficiente la experiencia y visión de los cuidadores de pacientes con leucemias y linfomas, de tal manera que produzca información útil para el objeto de la guía.

2. Durante la fase de revisión de literatura: mediante la búsqueda de referencias que exploran los valores de los pacientes y sus familias en relación a la patología en estudio.

Para ello se utilizó el diagrama de flujo para la formulación de las preguntas clínicas con el propósito de sugerir preguntas adicionales importantes que incluyan la perspectiva de los pacientes o perfilar las preguntas previamente diseñadas por el equipo de expertos para ajustarlas a la perspectiva de los pacientes.

Siguiendo las recomendaciones del grupo metodológico encargado de las búsquedas se incluyeron términos relevantes sugeridos en la literatura para explorar la perspectiva de los pacientes en relación a cada una de las intervenciones. Dicha búsqueda se centró en áreas que identificaron como susceptibles de preferencia por el grupo de expertos temáticos.

3. En la fase de generación de recomendaciones: mediante la inclusión de recomendaciones particulares sobre los aspectos importantes de los pacientes, teniendo en cuenta sus valores y preferencias en el proceso de atención de la patología con el objetivo de que el profesional encargado de la atención sea sensible a las mismas.

Para la incorporación de la perspectiva de los pacientes en esta fase se vincularon dos pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones de formulación de las recomendaciones por parte del grupo desarrollador.

4. En la publicación del primer borrador y del texto definitivo: mediante convocatoria a las asociaciones y grupos de pacientes se entregaron los documentos en versión preliminar y definitiva, se definieron algunos criterios de revisión por parte del grupo desarrollador y procedió a recoger y analizar los comentarios provenientes de los grupos participantes.

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS GRUPOS INTERESADOS

Los grupos de interés fueron vinculados en los diferentes momentos del desarrollo de la guía, para ello se creó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación en los cuales se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de las guías de atención integral.

Inicialmente se realizó un proceso de identificación de grupos de interés y a partir de esto se procedió a invitarlos a los procesos de discusión en los diferentes hitos del proceso (alcance y objetivos, formulación de preguntas y desenlaces, elaboración de recomendaciones). Para ello se plantearon dos tipos de mecanismos de participación:

- Mecanismos directos: cuando los interesados tenían la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones
- Mecanismos indirectos: cuando se uso la figura de representación y los interesados participaron a través de agremiaciones que a su interior elegían un representante que postulaba los intereses del grupo.

Junto con los mecanismos anteriores, se diseñaron los espacios de socialización y las herramientas que permitieran obtener la opinión de los grupos interesados de la manera más completa posible, los espacios generados fueron:

1. Reuniones pre-socialización: mecanismo de participación indirecta, presencial. Para el desarrollo de estas reuniones se realizó una priorización de actores mediante una metodología informal de análisis de interesados, que evaluó la influencia y la importancia relativa de cada actor para el tema de interés a la guía.

Los grupos interesados que participaron en dichas reuniones fueron:

- ACEMI (Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral)
- INS (Instituto Nacional de Salud)
- Cuenta de Alto Costo
- Fundación Sanar
- Fundación OPNICER
- Fundación Leucemia y Linfoma
- AFIDRO (Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de investigación y Desarrollo)

2. Reunión de socialización: mecanismo de participación directa, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud y a la comunidad en general. En estos espacios se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.

3. Encuesta de opinión a expertos: mecanismo directo, no presencial. Para lo cual se uso una encuesta estructurada online que fue enviada a expertos oncohematólogos y a algunos representantes de los grupos interesados priorizados. La encuesta tenía el objetivo de captar la opinión particular de aquellos que tienen el conocimiento técnico en el tema de la guía y de una manera más sistemática registrar y cuantificar el nivel de acuerdo o consenso que había en cada uno de los hitos del desarrollo de las Guías.

4. Formato abierto para grupos interesados: mecanismo indirecto, no presencial. Mediante el cual se seleccionaron 54 grupos interesados a nivel nacional a los que se envió el formato abierto de emisión de opinión en los momentos importantes de toma de decisiones.

5. Espacio abierto de participación pagina web: mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general previo registro de interesados en la página web del Ministerio de la protección social.

Los comentarios recibidos en los diferentes espacios fueron recolectados y consolidados usando la herramienta 28 propuesta por la guía metodológica y posterior a este ejercicio los

grupos de desarrollo analizaron los diferentes puntos de vista y se decidió su incorporación. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus comentarios.

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

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

La leucemia linfoide aguda (LLA) es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas del sistema hematopoyético que involucra en la mayoría de los casos la transformación de células progenitoras linfoides. Se considera un trastorno linfoproliferativo clonal (se conoce como clon al conjunto de células u organismos idénticos desde el punto de vista genético originado por reproducción asexual) 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 cual se refleja en el grado de falla medular e infiltración extramedular. La LLA es la neoplasia infantil más común, constituye el 23% del total de las enfermedades malignas en menores de 15 años, es más frecuente en hispanos y caucásicos que en menores de raza negra. El 95% de las leucemias pediátricas son agudas (rápida proliferación de células blásticas) y de ellas el 75% son linfoides agudas (Hudson 2011).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la LLA, los síntomas y signos se relacionan con el grado de citopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia) al momento del diagnóstico. Los síntomas son inespecíficos y de duración variable de días a meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre (50-60%), sangrado (48%), linfadenopatías (50%), esplenomegalia (63%), fatiga (50%), hepatomegalia (30-40%), dolores óseos (20-30%), anorexia (19%), masa en el mediastino (10%), dolor abdominal (10%) asociado o no a síntomas generales como malestar general, pérdida de peso o falla en el medro, astenia y adinamia. (Pui 2006).

Se deben tener presentes los signos y síntomas inusuales como neutropenia cíclica, anemia aplásica, eosinofilia, falla renal aislada, artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome hemofagocítico asociado a virus, necrosis de la médula ósea, nódulos en piel, nódulos pulmonares, efusión pericárdica, hipoglicemia, hipercalcemia, etc (Poplack, 2010). Así mismo es importante el diagnóstico diferencial en los pacientes con pancitopenia e infección y en los pacientes con sangrado, con trastornos de coagulación o desórdenes de plaquetas.

Se consideran factores de riesgo para LLA, la exposición posnatal a altas dosis de radiación, exposición prenatal a rayos X, síndrome de Down, neurofibromatosis y otras alteraciones

genéticas como los síndromes de Fragilidad Cromosómica, polimorfismos genéticos heredados (Hasle 2001, Poplack 2010, Stiller 1994, Taylor 1996, Passarge 1991).

GRUPOS DE RIESGO

Los pacientes con LLA se clasifican en grupos de riesgo definidos por características clínicas de laboratorio: edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al diagnóstico, linaje de las células leucémicas, compromiso por infiltración del sistema nervioso central, anomalías genéticas y en forma más reciente la respuesta al tratamiento y enfermedad residual mínima (ERM). La medición de la población residual mínima ha permitido la introducción de nuevas definiciones en la asignación de grupos de riesgo.

GRUPOS PRONÓSTICOS

En los estudios conducidos por el antiguo CCG (Cancer Children Group) se realizaba una asignación de riesgo inicial a los pacientes mayores de 1 año de edad como de riesgo estándar o de riesgo alto, de acuerdo con el consenso de edad y los criterios de leucocitos mayores de 50,000/mm³, independiente del fenotipo. La categoría de riesgo estándar incluía a los pacientes de 1 a 9 años con un recuento de leucocitos de menos de 50.000/ μ l en el momento del diagnóstico. El resto de los pacientes se clasificaban como de riesgo alto. La asignación final de tratamiento para los protocolos del CCG se fundamentó en la respuesta temprana al tratamiento clasificando a los que respondían temprano y de forma lenta como pacientes de riesgo alto (Smith 1996).

En los estudios realizados por el antiguo POG (Pediatric Oncology Group), se definió el grupo de riesgo bajo según el consenso de edad y los criterios de leucocitos para el riesgo bajo; además, era necesaria la ausencia de traslocaciones adversas, de enfermedad del sistema nervioso central y testicular, y la presencia de la traslocación ETV6-RUNX1 o trisomía de los cromosomas 4 y 10. En el grupo de riesgo alto era necesaria la ausencia de traslocaciones favorables y la presencia de leucemia del SNC o testicular, o la presencia del reordenamiento del gen MLL, o edad y recuento de leucocitos desfavorables. (Borowitz 2008)

En la categoría de riesgo estándar se incluían pacientes que no satisfacían los criterios de inclusión en ninguna de las otras categorías de riesgo. En los estudios del POG, los pacientes de

LLA de células T se trataban con protocolos diferentes a los de pacientes de LLA de células B precursoras. La categoría de riesgo muy alto para el CCG y el POG se definía mediante uno de los siguientes factores que tenía prelación sobre todas las demás consideraciones: presencia de t(9;22), médula ósea M3 (más del 25 % de blastos) el día 29, o médula ósea M2 (5 a 25 % de blastos) o M3 el día 43, o hipodiploidia (índice ADN <0,95) (Nachman 2007).

Desde el año 2000, la estratificación del riesgo en los protocolos del BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) se basó casi exclusivamente en los criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la prefase de prednisona, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante mediciones de la ERM en dos momentos: al final de la inducción y al final de la consolidación. Los pacientes con ERM negativa en ambos momentos se clasificaron como de riesgo estándar, los que tienen una ERM positiva en la semana 5 y una ERM baja ($<10^{-3}$) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio y los que tienen una ERM alta ($\geq 10^{-3}$) en la semana 12 se consideran de riesgo alto.

Los pacientes con una respuesta precaria a la prefase de prednisona también se consideraron de riesgo alto, independientemente de la ERM subsiguiente. El fenotipo, el cálculo de masa celular leucémica, también conocida como factor de riesgo BFM y el estado del sistema nervioso central el momento del diagnóstico no cuentan en el esquema actual de clasificación de riesgo. Sin embargo, los pacientes con t(9;22) o t(4;11) se consideran de riesgo alto, independiente de las mediciones de la respuesta temprana (Schultz 2007).

NIVELES DE ATENCIÓN

La mayoría de los niños con cáncer son atendidos al inicio en centros básicos debido a que los síntomas de la leucemia se pueden confundir con procesos infecciosos y con otras enfermedades generales. Es frecuente que esta atención inicial esté a cargo del médico general o pediatra quienes, luego de una revisión clínica general y unos exámenes de laboratorio anormales, remiten al niño al centro especializado. Si luego de la evaluación en este sitio se descarta la leucemia, el niño debe continuar manejo o seguimiento por pediatría. Pero, si se confirma la enfermedad maligna el paciente debe ser enviado a un centro especializado donde se cuente con especialistas en cáncer y un grupo multidisciplinario. Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora la pericia del oncólogo pediatra, los subespecialistas en cirugía pediátrica, radiooncólogos, especialistas en rehabilitación,

especialistas en enfermería pediátrica, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurar que los pacientes reciban los tratamientos, cuidados médicos de apoyo y rehabilitación que les permita lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas (Instituto Nacional de Cáncer EEUU 2012). Los niños deben estar en el centro del diagnóstico hasta la finalización del tratamiento. La realidad actual es desafortunada ya que el niño no tiene continuidad en una sola institución, lo que conlleva en la mayoría de los casos a la aparición de eventos como abandono, recaída y muerte.

Las altas tasas de curación en países desarrollados y en algunos en desarrollo no se han podido reproducir en Colombia a pesar de contar con personal especializado, tecnología para el diagnóstico y los medicamentos necesarios para el tratamiento. Como determinantes de esta disparidad en la supervivencia se han identificado, entre otros, la falta de acceso a los servicios especializados por distancia territorial, falta de adherencia al tratamiento y centros no habilitados para la atención integral.

OBJETIVOS:

Proveer una Guía de práctica clínica(GPC) basada en la evidencia que permita:

- Mejorar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global y la calidad de vida de los niños y adolescentes supervivientes de Leucemia Linfoide Aguda
- Determinar 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 Linfoide Aguda.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado.
- Generar recomendaciones que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia.
- Identificar campos clínicos y económicos de Leucemia Linfoide Aguda pediátrica que necesitan investigación.
- Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica para su confirmación, y tratamiento.

ALCANCE:

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes, pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto y en las políticas de salud. Pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LLA. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

La presente Guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes con LLA por parte del personal de salud especializado en onco-hematología pediátrica, a todo el personal involucrado en los niveles de atención III y IV del SGSS para el manejo integral del paciente. Al ser una guía del Ministerio de la Protección Social, las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en escenarios con dependencia administrativa o normativa con esta entidad.

Aspectos clínicos centrales:

La guía se referirá a métodos de detección temprana, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento y mejoramiento de la calidad de vida. Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de primera línea.

- Factores de Riesgo
- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Seguimiento
- Pronóstico

No se abordaran aspectos del cuidado de enfermería, situaciones inusuales, aspectos de provisión o como afecta la UPC (Unidad de pago por capitación).

POBLACION Y USUARIOS DIANA:

Esta Guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica: niños, niñas y adolescentes de 0- 18 años.
- Pacientes con sospecha de LLA.
- Pacientes con diagnóstico de novo confirmado de LLA.

En esta Guía no se contemplan en forma diferencial los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con síndrome de Down y otros síndromes hereditarios o genéticos relacionados con leucemia linfoblástica aguda.

DETECCIÓN 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.

La estrategia AIEPI (Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las principales cinco causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral de la salud infantil, interviniendo en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, generando estrategias para su prevención y además promoviendo prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil.

La estrategia AIEPI se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEP. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” (AIEPI, 2011).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales por lo tanto la utilización de una herramienta de identificación de señales que indiquen adecuadamente una sospecha clínica es fundamental dentro de los procesos de remisión oportuna para confirmación de la leucemia y/o linfoma.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con una 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. Nivel de evidencia 4).

Recomendaciones:

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)

Grado de recomendación D

*El formato puede ser encontrado en el Anexo del presente documento.

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA 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.)

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de – o con fácil acceso a -- técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (AIEPI, 2011. Nivel de evidencia 4).

- **CUALES SON LOS EXAMENES PARACLINICOS EN CASO DE SOSPECHA DIAGNOSTICA?**

Evidencia clínica:

Tradicionalmente, los exámenes paraclínicos solicitados además de una historia clínica completa y un examen físico minucioso, son: hemograma, extendido de sangre periférico (revisado por el especialista), función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral : hepatitis B/C y HIV.(Lanzkowsky, 2001)

Recomendaciones:

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma 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.

Grado de recomendación: D

El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Buena práctica

Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférico, radiografía del tórax para descartar masa mediastínica

Grado de recomendación: D

La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.

Buena Práctica

SIGNOS Y SINTOMAS DE LLA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

RECOMENDACIONES:

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.

Grado de recomendación: D

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Introducción:

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).

Entre los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de las leucemias en niños están la radiación ionizante, exposición prenatal y postnatal a rayos X ó dosis altas de radiación, contacto con pesticidas e hidrocarburos durante la concepción, el uso de alcohol y de sustancias psicoactivas en la madre gestante. (Pombo, 2006) Otros factores incluyen: sustancias químicas como el benceno, medicamentos como los alquilantes utilizados solos o en combinación con radioterapia (Robins, 2006) y el uso prolongado de otros inmunosupresores (Poplack 2010).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de LLA también se deben considerar los factores genéticos; se ha demostrado que los gemelos idénticos tienen 20% de riesgo de desarrollar leucemia si uno de los gemelos la presenta en los primeros cinco años de vida. La incidencia de esta enfermedad en hermanos de un paciente con leucemia es cuatro veces mayor que la población general (Poplack 2010).

Pacientes con anormalidades citogenéticas como síndrome de Down, síndrome de Bloom, síndrome de falla medular: Enfermedad Blackfan-Diamond, Enfermedad de Kostman, Anemia de Fanconi, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome Li-Fraumeni, Neurofibromatosis, Síndrome de Poland y otras condiciones del sistema inmune como la Agamaglobulinemia congénita, Ataxia telangiectasia entre otros, tienen alta incidencia de presentar LLA. La mayoría de las leucemias no se originan de una predisposición genética heredada sino de una alteración genética somática (Pui, 2003)

- **CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE LLA?**

Evidencia clínica

Factores ambientales

La evidencia identificó una revisión sistemática de estudios observacionales con un total de 66.725 pacientes hasta los 60 años de edad con diagnóstico de cáncer, expuestos a rayos X prenatal y postnatal. El metanálisis de los 9 artículos para leucemia no encontró un efecto significativo para riesgo de leucemia aguda con la exposición (OR: 0,99 IC 95%: 0.97-1.13 y un ratio de mortalidad estandarizado (RME) de 1.2 (IC 95%: 0,6-2,3). (*Schulze, 2008. Nivel de evidencia 2++*)

Un metanálisis analizó el riesgo de desarrollar leucemia en la infancia y la exposición materna y/o paterna a plaguicidas, insecticidas, herbicidas, fungicidas. No se encontró asociación entre la leucemia infantil en general y cualquier exposición ocupacional a pesticidas en el padre (OR: 1.09 IC 95%: 0.88-1.34). Se encontró asociación con la exposición prenatal materna a pesticidas (OR: 2.09 IC 95%: 1.51-2.88). El riesgo de la leucemia infantil también fue elevado para la exposición ocupacional prenatal de la madre a los insecticidas (OR 2.72 IC 95% 1.47-5.04) (*Donald, 2009. Nivel de evidencia 2++*). En otro metaanálisis para niños y adolescentes hasta los 19 años con LLA y leucemia aguda no linfocítica (LANL) expuestos a pesticidas, se concluye que cualquier exposición durante el embarazo a pesticidas fue asociado con leucemia en la niñez (OR 1.54 IC 95% 1.13-2.11); para los insecticidas (OR 2.05 IC 95% 1.80-2.33) y para herbicidas (OR 1.61 IC 95% 1.20-2.16). (*Turner 2010. Nivel de evidencia 2++*)

Para evaluar la exposición a tratamiento profesional de plagas en o cerca del hogar durante el embarazo y el riesgo de LLA un metaanálisis encontró un OR de 1.37 (IC95%: 1.00 a 1.88), mientras que en un estudio de casos y controles el OR fue de 1.30 (IC 95%: 0.86 a 1.97), para el control de plagas un año antes del embarazo (*Bailey 2011. Nivel de evidencia 2+*). La proximidad residencial (media milla u 804,5 m) y las aplicaciones de pesticidas agrícolas fueron evaluadas en un estudio de 213 casos y 268 controles. Se encontró asociación entre el uso de pesticidas de la madre para control de insectos (p: 0,02). No se encontró asociación a: organofosforados, fenoles clorados y triazinas y con pesticidas clasificados como insecticidas o fumigantes (p>0.05). Se identificó una asociación entre LLA en infancia y metabolitos de DPTT (p<0,03) y dietilditiofosfato (p<0,05) (*Rull, 2009. Nivel de evidencia 2+*)

Factores sociales

Se identificó un metaanálisis que incluyó a más de 6.500 niños, encontrándose que la lactancia materna durante más de 6 meses reduce significativamente la probabilidad de leucemia linfocítica (OR: 0,76 IC 95% 0.60-0.84) (*Kwan, 2004. Nivel de evidencia 2++*). Otro metaanálisis también demostró reducción de la probabilidad para LLA tras la lactancia durante menos o más de seis meses (OR: 0.91 IC95%: 0.84 a 0.98) (*Martin 2005. Nivel de evidencia 2++*)

Con respecto al consumo de alcohol durante el embarazo y riesgo de leucemia, un metaanálisis no encontró asociación entre la ingesta de alcohol durante el embarazo y la ocurrencia de LLA (OR, 1.10; IC95% 0.93-1.29). (*Latino-Martel 2010. Nivel de evidencia 1+*). Un estudio con 337 casos y 697 controles, no muestra una asociación entre cualquier consumo materno de café y riesgo de LLA (OR: 0.89 IC 95% 0.61, 1.30), así como tampoco del consumo de té (OR = 1.70; IC 95% 0.79-3.68). (*Milne, 2011. Nivel de evidencia 2+*)

Con respecto a factores familiares, se han identificado varios estudios de casos y controles (CC). Un CC poblacional, con 8 controles por caso, analizó: edad, número de hijos mayores de padre y madre como factores de riesgo para LLA. El aumento en la edad materna se asoció con incidencia de LLA en los hijos (OR para 5 años de aumento en edad materna 1.18 (IC 95% 1.05-1.31). Con respecto a la edad paterna el OR para 5 años aumenta 1.14 (IC 95% 1.01-1.28, $p=0.032$) y desaparece después de ajustes por factores confusores. (*Feller, 2010. Nivel de evidencia 2++*).

Se investigó el papel de la historia familiar de cáncer en la etiología de LLA a través de un estudio de 427 casos y 567 controles en una población en Francia teniendo en cuenta la edad, sexo y región. Una historia familiar de tumor sólido en los familiares en primer o segundo grado se asoció con mayor probabilidad de LLA (OR=1.6 IC 95% 1.2-2.1). EL OR para historia de cáncer aumenta con el número de familiares con cáncer (OR=1.5 [1.1-2.0] para un familiar y OR=2.3 [1.3-3.8] para 2 familiares o más; $p<0.0001$). Se confirma la asociación entre niños con LLA e historia familiar de cáncer genital y tumores cerebrales (OR=2.7 [1.2-5.8] y OR=10.7 [1.3-86], respectivamente). (*Ripert, 2007. Nivel de evidencia 2+*).

Factores clínicos

Un metanálisis analizó la relación entre peso al nacer y riesgo de leucemia en niños. Incluyó en su revisión 32 estudios y 16.501 casos de todos los tipos de leucemia (90% LLA). El OR para la asociación de alto peso al nacer para todas las leucemias fue de 1.35 (IC 95%:1.24-1.48) para LLA: 1,23 (IC 95%: 1.15-1.32). Por cada 100 gr de aumento al nacer, el OR para las leucemias en general fue de 1.18 (IC 95% 1.13-1.23) y para LLA: 1.18 (IC 95% 1.12-1.23). (*Caughey, 2010. Nivel de evidencia 2++*). Otro metanálisis de 18 estudios evaluó la asociación entre niños con peso mayor de 4.000 gr al nacer y riesgo de LLA (OR=1.26 IC 95%: 1.17-1.37). (*Hjalgrim, 2003. Nivel de evidencia 2++*)

De acuerdo al metanálisis realizado acerca de la suplementación o no con multivitaminas prenatal, se identificaron 1.710 pacientes con LLA y 326 con neuroblastoma menores de 20 años. Se evidenció un efecto protector para LLA (OR: 0.61 IC 95%: 0.50-0.74); sin embargo no se conoce el tipo de multivitaminas que confieren este efecto protector. (*Goh, 2007. Nivel de evidencia 2+*). En un estudio Australiano de casos y controles de 2071 participantes, se

encontró un riesgo de LLA en niños con rápido crecimiento fetal, lo cual puede estar relacionado a factores de crecimiento asociados a la insulina. El OR para un aumento de 1 SD en proporción de la ganancia de peso fue 1.18 (IC 95% 1.04 - 1.35) (Milne, 2009. Nivel de evidencia 2++)

RECOMENDACION

Se recomienda la alimentación con leche materna a corto y largo plazo.

Grado de recomendación: B

La lactancia materna debe seguir la recomendación de la organización mundial de la salud.

Buena práctica

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.

Grado de recomendación: B

Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.

Buena práctica

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.

Grado de recomendación: C

RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

Se necesita investigar la asociación puntual entre tipos de pesticidas específicos y su papel en la etiología de LLA así como entre solventes durante el embarazo y la primera infancia.

Se sugiere apoyar estudios de factores de riesgo de la población colombiana. También se recomienda realizar investigaciones para conocer la efectividad de los multivitamínicos a la madre gestante.

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Introducción:

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: onco-hematólogos pediatras, otros especialistas (cirujano pediatra, psicólogo, nutricionista, odontólogo, trabajador social, entre otros según el caso), enfermeros oncólogos con experiencia en niños.

El paciente es programado previa valoración por anestesia para realizar el estudio de médula ósea (aspirado y/o biopsia para coloración y lectura por hematología especial y patología, morfología, citoquímica/histoquímica (en caso de biopsia), inmunofenotipo, citogenética, y molecular), estudio de líquido cefalorraquídeo, citoquímico/citológico por citospin. Una vez se tienen los resultados es muy importante que el grupo médico y paramédico se reúna con los padres y/o cuidadores para explicar los resultados, hablar sobre la enfermedad, detectar riesgo de abandono y recibir el apoyo necesario.

- **CUÁLES SON LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MAS ÚTILES PARA CONFIRMACIÓN DE CASOS DE LLA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Introducción

Para el diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda se tiene 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 determinan los 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. Para confirmar el diagnóstico se toma una muestra de médula ósea (el sitio donde se producen las células de la sangre) a través de una aspiración y se analiza la arquitectura, celularidad, y la diferenciación celular. Para un diagnóstico de leucemia se requiere un conteo de ≥ 25 % de blastos.

Algunas leucemias tienen un número anormal de cromosomas, por ejemplo, las células de la leucemia linfocítica aguda con más de 50 cromosomas son más sensibles a la quimioterapia, y aquellas que contienen menos de 46 cromosomas son más resistentes a la quimioterapia.

Las pruebas del ADN pueden encontrar alteraciones en algunas partes de los cromosomas demasiado pequeñas como para verlas con la prueba citogenética en el microscopio. Esta prueba será útil para clasificar la leucemia y predecir también así la respuesta al tratamiento.

Los estudios imaginológicos como radiografías, resonancias magnéticas, entre otros no son útiles para detectar la existencia de leucemia pero sí lo son, para comprobar la afectación de otros órganos de acuerdo a la clínica. Las pruebas de función hepática y renal, así como los electrolitos, deshidrogenasa láctica, ácido úrico son importantes para determinar el estado basal y cualquier alteración metabólica presente, la cual se debe corregir antes de iniciar el tratamiento

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Se convocó a un grupo de 20 expertos hematopatólogos, patólogos clínicos y especialistas en oncología, oncohematología o hematología pediátrica para definir las recomendaciones por consenso de expertos.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL DIAGNOSTICO DE LLA

- 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.

Recomendación: Fuerte a favor

RECOMENDACIONES DE TOMA Y MANIPULACION DE LA MUESTRA

- 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

- 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.

Recomendación: Fuerte a favor

RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO LLA

- 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

COMENTARIOS:

Se considera la realización de biopsia como fundamental en el diagnóstico por parte de la mayoría de expertos. En los pacientes con pancitopenia se considera que aunque haya espículas en el examen se indica la biopsia puesto que pueden corresponder a grasa en una hipoplasia o aplasia. Siempre se debe estar preparado para hacer biopsia principalmente si la periferia no tiene blastos.

INDICACIÓN DE LA CITOLOGÍA CONVENCIONAL Y CITOMETRÍA DE FLUJO + CITOLOGÍA CONVENCIONAL EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE PACIENTES CON LLA PARA LA DETERMINACIÓN DEL COMPROMISO AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

RECOMENDACIÓN DE CONSENSO DE EXPERTOS

- 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.
Recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS

Según el grupo de expertos si un paciente ha recibido tratamiento para el cáncer, la citología convencional y la citología + citometría de flujo de LCR son igualmente apropiadas, de la misma manera que para el seguimiento de pacientes con compromiso del sistema nervioso central. En este caso la indicación dependerá de otras consideraciones diferentes a la utilidad de la prueba.

Algunos expertos consideran que hay limitaciones operativas para llevar a cabo la citología en Líquido Cefalorraquídeo dado que se debe procesar inmediatamente y se cuestiona la calidad de las citometrias realizadas en Colombia.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LLA

Introducción

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). La medición de la población residual mínima ha permitido la introducción de nuevas definiciones en la asignación de grupos de riesgo (Sanders, 2009).

La evaluación morfológica de la leucemia en la sangre o la médula ósea es a menudo difícil y es relativamente insensible. Tradicionalmente, se ha usado un límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a una concentración de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar concentraciones más bajas de células leucémicas en la sangre o la médula ósea, es necesario utilizar técnicas especializadas tales como ensayos de citometría de flujo, que detectan inmunofenotipos específicos de leucemia y los ensayos de PCR (reacción en cadena de polimerasa), que determinan reordenamientos únicos de genes Ig/TCR, transcripción de fusiones producida mediante traslocaciones cromosómicas. Con estas técnicas, es posible detectar tan poco como una sola célula leucémica en 100.000 células normales, y Enfermedad Mínima Residual (EMR) en concentraciones de una en 10,000 células de forma rutinaria. (Van Dongen, 1998)

Grupos pronósticos

En los estudios conducidos por el antiguo Cancer Children Group (CCG) se realizaba una asignación de riesgo inicial de los pacientes mayores de 1 año de edad como de riesgo estándar o de riesgo alto, de acuerdo con el consenso de edad y los criterios de leucocitos $> 50,000/\text{mm}^3$, independientemente del fenotipo. La categoría de riesgo estándar incluía a pacientes de 1 a 9 años con un recuento de leucocitos de menos de $50.000/\mu\text{l}$ en el momento del diagnóstico. El resto de los pacientes se clasificaban como de riesgo alto. La asignación final de tratamiento para los protocolos del CCG se fundamentó en la respuesta temprana al tratamiento clasificando a los que respondían temprano y de forma lenta como pacientes de riesgo alto (Smith, 1996).

En los estudios realizados por el Pediatric Oncology Group (POG), se definió el grupo de riesgo bajo según el consenso de edad y los criterios de leucocitos para el riesgo bajo; además, fue necesaria la ausencia de traslocaciones adversas, ausencia de enfermedad del SNC y testicular,

y presencia de la traslocación ETV6-RUNX1 o trisomía de los cromosomas 4 y 10. En el grupo de riesgo alto era necesaria la ausencia de traslocaciones favorables y la presencia de leucemia del SNC o testicular, o la presencia del reordenamiento del gen MLL, o edad y recuento de leucocitos desfavorables (Borowitz, 2008).

En la categoría de riesgo estándar se incluía a los pacientes que no satisfacían los criterios de inclusión en ninguna de las otras categorías de grupos de riesgo. En los estudios del POG, los pacientes de LLA de células T se trataban con protocolos diferentes que los pacientes de LLA de células B precursoras. La categoría de **riesgo muy alto** para el CCG y el POG se definía mediante uno de los siguientes factores que tomaban precedencia sobre todas las demás consideraciones: presencia de t(9;22), médula M3 el día 29, o médula M2 o M3 el día 43, o hipodiploidia (índice ADN <0,95) (Nachman, 2007).

Desde el año 2000, la estratificación del riesgo en los protocolos del Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) se basó casi exclusivamente en los criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la prefase de prednisona, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante mediciones de la EMR en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) al final de la consolidación (semana 12). Los pacientes con EMR negativa en ambos momentos se clasifican como de riesgo estándar, los que tienen una EMR positiva en la semana 5 y una EMR baja ($<10^3$) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio y los que tienen una EMR alta ($\geq 10^3$) en la semana 12 se consideran de riesgo alto. Los pacientes con una respuesta precaria a la prefase de prednisona también se consideran de riesgo alto, independientemente de la EMR subsiguiente. El fenotipo, el cálculo de masa celular leucémica, también conocida como factor de riesgo BFM, y el estado del SNC en el momento del diagnóstico no cuentan en el esquema actual de clasificación de riesgo. Sin embargo, los pacientes con t(9;22) o t(4;11) se consideran de riesgo alto, independientemente de las mediciones de la respuesta temprana (Hubrt, 2005).

RECOMENDACIÓN DE CONSENSO DE EXPERTOS

Se recomienda 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto tendiendo en cuenta la edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta a día 8, 15 y fin de inducción.

- a. Riesgo bajo: edad: 1 a 9.9 años, leucocitos $< 20.000/\text{mm}^3$, 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: $\leq 0,01\%$. Deben cumplirse todos los criterios.
- b. 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% - $\leq 1\%$
- c. 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: $\geq 10\%$ y al final de inducción $\geq 1\%$. Un solo criterio hace al paciente de alto riesgo

Recomendación: Fuerte a favor

- **CUALES SON LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA LA ESTADIFICACION ADECUADA DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA**

Evidencia clínica:

La evidencia identificó una revisión sistemática y estudios primarios de diagnóstico. Un estudio que evaluó la prueba de polimerasa de reacción en cadena para tratamiento temprano, tuvo una correlación en la estratificación de riesgo bueno o pobre de acuerdo a la Enfermedad Residual Mínima (ERM) mostrada al día 14 y 28. EMR día 14 (n=210) Negativa=155 (78.3%) La SLE a 5 años: 84.6 ± 3.2 ; Positiva=55 (26.2%) SSLE a 5 años $57.4\% \pm 7.5$ ($p=0.0001$) EMR día 28 (n=220) Negativa=191 (86.8%) SLE a 5 años 82.9 ± 3.0 ; Positiva=29 (13.2%) SLE a 5 años 27.8 ± 12.0 ($p<0.0001$) (*Scrideli, 2009. Nivel de evidencia 2++*) Un estudio diagnóstico utilizó la determinación del antígeno nuclear celular de la proliferación por Western blot, confirmando que fue un alto predictor de respuesta al tratamiento al igual que el recuento de blastos al día 8 posterior al tratamiento con prednisolona mostrando una sensibilidad: 0,86 (IC 95% 0,80-0,92). Especificidad: 0,63 (IC 95% 0,46-0,80). Valor predictivo positivo: 0,91 (IC 95% 0,83-0,97). Valor predictivo negativo: 0,50 (IC 95% 0,23-0,71). (*Jiang, 2011. Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio de cohorte evaluó EMR en diferentes etapas del tratamiento y su correlación entre las características inmunofenotípicas y biomoleculares de la leucemia y la recaída con niveles de EMR $>1\%$ al día 15 ($P = 0.04$), $>0.01\%$ al final de la inducción ($P = 0.02$), $>0.01\%$ al final de la consolidación ($P = 0.01$), $>0.01\%$ antes de la primera intensificación tardía ($P = 0.01$), y $>0.1\%$ y antes de la segunda intensificación tardía y mantenimiento continuado ($P = 0.001$) (*Ryan, 2009. Nivel de evidencia 2+*). En el estudio cooperativo de AIEOP y BFM ALL se introduce la EMR basada en PCR en dos puntos en el tiempo. El porcentaje de paciente de riesgo estándar con EMR fue 42% (1348): con SLE a 5-años de 92.3% (0.9). El 52 % (1647) tuvieron EMR- para el riesgo intermedio: con SLE de 77.6% (1.3). El 6 % de los pacientes (189) tuvieron EMR para riesgo alto: SLE 50.1% (4.1; $P < .001$). (*Conter, 2010. Nivel de evidencia 2++*)

Al analizar la citometría de flujo y la PCR para detectar la EMR en niños con LLA, se concluye que ambos métodos son efectivos. Sin embargo la PCR tuvo una sensibilidad más consistente (0.001 %) en detectar los rearrreglos genéticos de las células leucémicas (Neale 2004. Nivel de evidencia 2+).

Recomendación:

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: B

Se sugiere realizar la EMR como predictor de recaída en LLA

Grado de recomendación: C

RECOMENDACIONES DE CONSENSO DE EXPERTOS

- 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 a todos los pacientes realizar estudio morfológico, citometría de flujo y estudio de genética y biología molecular.

Se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico

Recomendación: Fuerte a favor

MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Introducción

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).

La terapia para LLA se mantiene a nivel mundial en un cambio continuo, siempre en búsqueda de mejorar las tasas de sobrevida (Buendía, 2008; Badell, 2008; Stark , 2010)

ETAPAS DEL MANEJO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LLA

- **INDUCCIÓN A LA REMISIÓN:**

El objetivo de esta etapa es erradicar más del 95% de la carga inicial de células leucémicas, restaurar la hematopoyesis normal y un estado clínico libre de síntomas y signos. La inducción comprende una combinación de 2 a 4 drogas: vincristina más glucocorticoides (prednisona, prednisolona y dexametasona), L-asparaginasa (E. Coli, Erwinia y pegilada, éstas dos últimas tienen indicaciones precisas en pacientes que han presentado toxicidad grado 3; la vía intramuscular para la administración de L-asparaginasa se relaciona con menor riesgo de hipersensibilidad severa) y antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina y epirubicina) cuyo uso cada día es más discutido en los pacientes de bajo riesgo. (Hak, 2004; Silverman, 2001)

La administración de esta fase se debe hacer en los centros de hematooncología pediátrica habilitados que brinden el soporte pertinente, amplio y suficiente para cada caso. En forma habitual dura 4-6 semanas y permite alcanzar una tasa de remisión de 95% (Hak, 2004)

- **POST-INDUCCIÓN (CONSOLIDACIÓN/INTENSIFICACIÓN Y MANTENIMIENTO)**

El objetivo es suprimir el crecimiento de células leucémicas, mantener una citoreducción continua y evitar la aparición de grupos celulares resistentes a medicamentos utilizando de manera rotativa única o combinada varios antineoplásicos. (Arico M, 2002)

Se define como uno o más periodos de tratamientos intensificados administrados después de la inducción de la remisión y es considerado un componente fundamental del tratamiento para eliminar el grupo leucémico oculto que crece exponencialmente cuando no se ofrece esta modalidad. Cada grupo colaborativo ha establecido esquemas definidos, sin tener unificación del número/dosis total de medicamentos y tiempo de duración de la terapia. Los diferentes esquemas incluyen: reinducción intensiva con vincristina, esteroides, L-asparaginasa, antracliclinas, citarabina y ciclofosfamida; fase de consolidación que requiere altas dosis de methotrexate en forma intermitente; y por último el mantenimiento cuya terapia más óptima es la administración oral de methotrexate y mercaptopurina con un tiempo de duración de 2 años. (Arico M, 2002; Schrappe, 2000; CCG, 1996)

- **PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:**

El objetivo de la profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC) es evitar la infiltración de células leucémicas a SNC. Las células leucémicas, aún cuando no son detectadas en el líquido cefalorraquídeo al diagnóstico, se pueden hallar como focos silentes que luego proliferan y atraviesan a sistema nervioso central. En este sitio la quimioterapia ejerce una acción limitada por el obstáculo que sobrepone la barrera hematoencefálica al paso de los antineoplásicos. La terapia preventiva y curativa para la enfermedad leucémica a sistema nervioso central comprende quimioterapia intratecal y/o radioterapia. La quimioterapia intratecal contiene de 1 a 3 medicamentos (methotrexate, citarabina y corticoides) se administra bajo anestesia pediátrica a través de procedimiento llamado punción lumbar. (Conter V. 1995)

- **Radioterapia:**

El objetivo de la Radioterapia es evitar y tratar la infiltración de células leucémicas a sistema nervioso central, sin embargo esta opción de tratamiento cada día es más limitada por las complicaciones y secuelas neuroendocrinas. La dosis efectiva utilizada en forma inicial se disminuyó de 2400 a 1800 cGy por los efectos secundarios, aunque algunos protocolos actuales la excluyen alcanzando iguales resultados en la supervivencia y menor toxicidad, otros la mantienen para grupos de alto riesgo, hiperleucitarios y linaje T por el potencial riesgo de recaída a sistema nervioso central.(Conter V. 1995)

La diversidad biológica de la enfermedad ha establecido la necesidad de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo, proveyendo una terapia específica para cada grupo. En la mayoría de los estudios publicados los pacientes se dividen en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) aunque no hay un consenso general sobre los criterios de inclusión y el número de grupos. (Pui, 2006)

La complejidad del diagnóstico y el aumento en la intensidad de los esquemas de tratamiento nos impone la obligación de asegurar a los pacientes con LLA la adherencia a un protocolo (Karachunskiy A, 2008) con asistencia integral (tratamiento específico, de soporte, seguimiento y rehabilitación) e interdisciplinaria en centros de hemato-oncología pediátrica que cuenten con la infraestructura física, los recursos técnicos y el personal de salud capacitado para garantizar los medios necesarios de una atención de calidad que optimice los recursos y disminuya co-morbimotralidades. (Luo XQ, 2008)

MANEJO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADOLESCENTES

Introducción:

Históricamente, los adultos jóvenes entre 16 y 21 años de edad con leucemia linfoblástica 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. (Pui, 2011)

Evidencia clínica

La búsqueda identificó ensayos clínicos y estudios observacionales. Un estudio post hoc basado en un ensayo clínico con 262 pacientes, evaluó a adultos jóvenes entre 16 y de 21 años. Los pacientes de riesgo estándar recibieron una fase de intensificación vs dos fases de intensificación de acuerdo a protocolos pediátricos. La SLE (Sobrevida libre de evento) para pacientes quienes recibieron una fase de intensificación fue de 71.1 % y los que recibieron dos fases fue de 77.1% (P=0.48). Los pacientes con LLA quienes mostraron una respuesta rápida (conteo de blastos al día 7 menor del 25%) se beneficiaban de una terapia post-inducción intensiva temprana pero no se favorecían de una fase de intensificación tardía (SLE: 81.8% vs 66.9%; p=0.07). Se presentó mayor toxicidad en el grupo de mayores de 16 años con hiperglicemia y necrosis avascular (p<0.001) (Nachman, 2009.)

Una cohorte con 321 pacientes entre 16-20 años fueron tratados con protocolos pediátricos del Children’s Cancer Group (CCG) y del Cancer and Leukemia Group B (CALGB). La respuesta a la inducción para ambos grupos fue TR (tasa de remisión completa): 90% (p:0.97) ; se encontró la SLE para CCG de 63% y de 34% para CALGB p<0.001. La SG (sobrevida global) para CCG a 7 años de 67% y CALGB de 46% p<0.001. La diferencia principal de los regímenes destaca que los tratados con el CCG recibieron profilaxis a SNC más temprana e intensiva. (Stock, 2008)

Otra Cohorte con 81 pacientes adolescentes y adultos jóvenes, recibió un protocolo pediátrico alcanzando una remisión completa después de la inducción del 98%. La SLE y SG a 6 años fue de 61% IC 95% (51% a72%) para adolescentes y del 69% IC95% (59 a 79%) para adultos jóvenes p>0.05. El 68% de los pacientes desarrollaron toxicidad grado 3 a 4: neutropenia de duración media de 16 días y 44% desarrolló trombocitopenia grado 3 a 4 durante la inducción. Los eventos adversos en 412 ciclos de re-inducción fueron moderados (19%; 25 de 165 ciclos en adolescentes vs 55 de 166 ciclos en adultos jóvenes (P = .03).(Ribera, 2008).

RECOMENDACIÓN:

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

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR ETAPA DE MANEJO

Introducción

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)

Evidencia clínica

Para los pacientes incluidos en la categoría de riesgo estándar la intensidad de la terapia es menor comparado con los del grupo de riesgo intermedio y alto, la aplicación de protocolos menos intensivos tienen menos probabilidad de complicaciones fatales.

Un EC de 509 pacientes estratificados en tres grupos de riesgo estándar, intermedio y alto para recibir protocolo LLA-BFM-90. No se observó beneficio en la intensificación de altas dosis de L-asparaginasa; la SLE a 5 años entre los pacientes aleatorizados fue 82% +/- 6% para asparaginasa y 88% +/- 5% sin asparaginasa ($p=0.58$). No se observó beneficio con el uso de mercaptopurina endovenosa en los pacientes de riesgo intermedio. (Kamps, 2002). Otro estudio incluyó los resultados de tres estudios basados en BFM-90 58831(protocolo para pacientes de riesgo estándar), 58832 (protocolo para pacientes de riesgo intermedio y alto), 58881(protocolo para pacientes de muy alto riesgo: más de 1000 blastos al día 8 de esteroides, t(4;11) y t(9;22)). Para pacientes de riesgo bajo la exclusión de ciclofosfamida no afectó la sobrevida libre de enfermedad a 10 años; que con ciclofosfamida fue de 71% +/-3.3% VS sin ciclofosfamida 70% +/-3.7%. La recaída a sistema nervioso central fue de 15% +/- 4% VS 9% +/- 3 Para riesgo intermedio y alto la sobrevida libre de enfermedad a 6 años para quienes recibieron methotrexate fue de 66% +/- 5% y los que recibieron metotrexate más radioterapia craneal 68% +/-4.8%. Un total de 11 pacientes desarrollaron una segunda neoplasia 7 LMA, 1 histiocitosis, 1 LNH, 1 Osteosarcoma, 1 Carcinoma papilar de tiroides(Vilmer, 2000)

Un estudio de cohorte uso quimioterapia menos fuerte para los pacientes de riesgo bajo lo cual favoreció a menos riesgo de infecciones. Los desenlaces descritos a continuación hacen referencia al número de eventos por paciente: Hospitalizaciones por fiebre y neutropenia RE (Riesgo estándar) 4 VS RM (Riesgo medio) 70 $p<0.001$; Bacteriemia: RE 3 VS RM 24 ($p=0.026$);

Interrupciones quimioterapia: RE 10 VS 84 ($p<0.001$); Prescripción de antibióticos: RE 13 vs 92 $p<0.001$. (*Van Tilburg, 2011*) Otra cohorte con 653 pacientes de muy bajo riesgo evaluó la respuesta de antimetabolitos sin el uso de alquilantes, epidofilotoxinas y antraciclinas y terapia de radiación. La SLE a los 6 años fue de 86.6%, la SG fue de 97.2%. Los pacientes con $<5\%$ de blastos en médula ósea al día 15 tuvieron una sobrevida libre de evento mayor ($87.6\pm2.0\%$) y los que tuvieron más de 5% de blastos la sobrevida libre de evento fue de ($76.1\pm9.3\%$) ($P=.010$). No se encontraron diferencias significativas por sexo, estado de compromiso del SNC, etnia, valor inicial de leucocitos, trisomía 4 y 10. La terapia fue bien tolerada. (Chauvenet, 2007).

Recomendación

- Se recomienda que todos los pacientes reciban una fase de inducción y post-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.
Recomendación: Fuerte a favor
- Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas
Buena práctica

FASE DE INDUCCIÓN

Introducción:

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. Incluye los siguientes medicamentos los cuales de acuerdo al riesgo se utilizarán en menor o mayor intensidad.

EFFECTIVIDAD DE DEXAMETASONA VS PREDNISONA

Introducción:

Los corticoides son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados, implicados en una variedad de mecanismos fisiológicos, que incluyen aquellos reguladores la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de los hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, los niveles electrolíticos en plasma y por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés. Se pueden sintetizar en forma artificial y tienen aplicaciones terapéuticas con mayor utilidad como antiinflamatorios, inmunosupresores y sobre el metabolismo. La fase de inducción para los pacientes con LLA incluye el uso de un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), el rango de dosis de la prednisona es de 40-60mg/m² y de la dexametasona de 6-10 mg/m². (Schwartz,2001)

En otros estudios publicados se describe que del grupo de los glucocorticoides la dexametasona en comparación con la prednisona alcanza mayores niveles de concentración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que disminuye el riesgo de recaída a sistema nervioso central y mejora sobrevida libre de evento. (Eden, 2000)

Evidencia Clínica:

La evidencia identificó dos revisiones sistemáticas y un estudio observacional. Un metanálisis comparó la toxicidad de la dexametasona vs prednisona. Los resultados encontrados fueron: dexametasona comparada con prednisona reduce eventos (muerte por cualquier causa, refractariedad, recaída o segundo cáncer) RR: 0,80 IC95%(0,68-0,94). Los pacientes con dexametasona tienen un mayor riesgo de mortalidad durante la inducción RR: 2,31 IC95%(1,46-3,66), eventos adversos neuropsiquiátricos RR: 4,55 IC 95%(2,45-8,46) y miopatía (RR 7,05 IC95%(3,0-16,58). No hubo diferencias significativas en riesgo de sepsis, infección fúngica, osteonecrosis, diabetes o pancreatitis. (Teuffel, 2011)

Otro estudio evaluó vincristina con prednisona comparada con vincristina con dexametasona. Para vincristina + prednisolona: SLE a 5 años: 70.1% vs 62.0% OR: 0.71 CI95%:0.61-0.84P=0.00004. Pulsos de vincristina + dexametasona: SLE a 5 años: 80.9% vs 79.9% a 5 años. OR: 0.94%, CI95%(0.80-1.11.) P=0.5 Se presentó heterogeneidad entre grupos. (Eden CALLCG Group 2010). Un estudio observacional no identificó diferencias entre eventos adversos neurocomporta-mentales con la aplicación de los esteroides (datos cuantitativos no mostrados en el estudio) (Mrakotsky 2011).

EFFECTIVIDAD DE ANTRACICLINAS PARA MANEJO DE LLA PEDIATRICO

Introducción:

Las antraciclinas son medicamentos antineoplásicos del grupo antibióticos utilizados en diferentes enfermedades malignas entre ellas en la Leucemia Linfóide Aguda. Entre las antraciclinas se encuentran la daunorrubicina, doxorubicina y epirubicina. La superioridad de una sobre la otra en términos de toxicidad a nivel medular y cardíaco así como su eficacia es incierta; algunos grupos de investigación han disminuido la dosis e inclusive la consideran no necesaria en la etapa de inducción en pacientes de riesgo bajo. (Chauvenet, 2007)

Evidencia clínica

En un metanálisis con 870 pacientes con LLA comparó uso de antraciclinas versus no antraciclinas. La dosis acumulativa de daunorrubicina fue 90 a 350 mg/m². La dosis pico de antraciclina varió desde 25 a 90 mg/m². En 4 estudios se utilizó doxorubicina y la dosis acumulativa no se mencionó, pero se infiere que la dosis máxima fue entre 300 a 420 mg/m². El pico de dosis de antraciclina fue entre 25 a 60 mg/ m². La duración de la infusión no se mencionó en 3 estudios y en el otro fue de 30 mg/ m²/24 horas. No se encontró diferencia significativa entre tratamiento sin antraciclinas e incluyendo antraciclinas (HR = 1.05, 95%CI 0.76 to1.46, P = 0.77). Sin embargo, se detectó heterogeneidad no explicada (I² = 56%). Los autores del meta análisis refieren que, en un reporte posterior de uno de los tres estudios incluidos, y luego de un seguimiento a largo plazo, la SLE a 5 y 10 años de los pacientes tratados con antraciclinas fue significativamente mejor que los pacientes tratados sin antraciclinas(P = 0.047 and P = 0.038, respectivamente) pero los datos cuantitativos no son mostrados (Van Dalen, 2011).

En un estudio del grupo alemán se incluyeron en el protocolo BFM 95: 2169 pacientes. A Los pacientes de riesgo bajo (n=758) se les disminuyó el número de dosis de antraciclinas a dos dosis de 30 mg/m² en la fase de inducción. Los resultados fueron: SLE a 6 años fue de 89.5% +/- 1.1 (P=0.001) Cuando se comparó con la cohorte de BFM-90 quienes habían recibido cuatro dosis de antraciclinas no hubo diferencias en la SLE a 6 años (88.7 +/- 1.1). Tampoco hubo diferencias en la incidencia acumulada de recaídas. (Moricke, 2008) .

Recomendación

- 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/m2), asparaginasa (5000 u/m2 x 8 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina a 30 mg/m2 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/m2), asparaginasa (5000 u/m2 x 8 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina o doxorubicina (30 mg/m2 semanal x 4 semanas)
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda en la fase de inducción el uso de la prednisona a 60 mg/m2 y en la post-inducción dexametasona oral en dosis de 6-10 mg/m2
Recomendación: Fuerte a favor

Recomendación para investigaciones futuras

- Se requiere de estudios que ayuden a determinar para prednisona/dexametasona la dosis máxima, eficaz y segura en relación con la edad, género y características de la leucemia.
- Se requieren estudios de equivalencia biológica de la actividad antileucémica en sistema nervioso central, médula ósea y testículo de prednisona y dexametasona.

EFFECTIVIDAD DE CARDIOPROTECTORES

Introducción:

Los cardioprotectores, como el dexrazoxane, 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 cardíacas 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)

Evidencia clínica

En una revisión sistemática en la cual se incluyó 2569 pacientes en 25 estudios, con patologías como LLA, LH, osteosarcoma, rabomiosarcoma, tumor de Wilms y otros tumores no mencionados, con edades entre 0 y 23 años al diagnóstico., los pacientes fueron sometidos para recibir antraciclinas. La frecuencia de cardiopatía subclínica varió entre los diferentes estudios de 0% a 57%. En general en el subgrupo tratado con dosis acumulada de antraciclinas > 300 mg/m² de antraciclinas la frecuencia fue entre el 15,5% y el 27.8% presentaron una fracción de acortamiento (SF) anormal comparado con el grupo con dosis < 300 mg/m² (0-15,2%). (Kremer, 2002)

Otra revisión sistemática determinó que la infusión continua de doxorubicina no ofrece mayor cardioprotección que la infusión rápida. Sin embargo, los estudios variaron en la población blanco entre 20 y 240 pacientes con diagnóstico nuevo de LLA alto riesgo y los criterios de riesgo variaron entre los grupos en edad y numero de leucocitos.. En un ensayo clínico se analizaron 100 niños con doxorubicina y 105 con doxorubicina + dexrazoxane con LLA riesgo alto. Los resultados fueron: SLE a 8.7 años doxorubicina 77% (IC95% 67-84) VS doxorubicina dexrazoxane 76% (IC95% 67-84) (p=0.99); Fracción eyección 5a doxorubicina -0.82 VS doxorubicina/dexrazoxane -0.41(Diferencia -0.41, 95% CI -1.07 a 0.26). (Lipshuktz,2010).

En relación a las segundas neoplasias asociadas en algunos estudios a dexrazoxane, se encuentra un estudio de 205 pacientes con LLA de alto riesgo que evaluó doxorubicina y doxorubicina con dexrazoxane. No se encontraron diferencias en la incidencia de segundas neoplasias malignas entre el grupo que recibieron dexrazoxane y el que no (p=0.66). Ningún paciente que uso dexrazoxane presentó una neoplasia maligna secundaria (NMS). Con un seguimiento medio de 6.2 años, la incidencia acumulada a los 5 años de SMN para los pacientes asignados a recibir dexrazoxane fue cero. (Barry, 2008)

Recomendación:

- Se recomienda la dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m² por riesgo de cardiotoxicidad

Recomendación: Fuerte a favor

- No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas.

Recomendación: Incierta

- Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos

Buena práctica

- Se recomienda administrar la antraciclina en infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir la cardiotoxicidad pero se debe vigilar mielotoxicidad.

Buena práctica**Investigaciones futuras:**

Se requiere por tanto de estudios rigurosos, controlados, y aleatorizados con un período de seguimiento prolongado para evaluar la real frecuencia real y la importancia de los factores de riesgo y consecuencias de la cardiotoxicidad relacionada a las antraciclinas y dar una recomendación fuerte sobre la cardioprotección. Además de la necesidad de evaluar nuevas tecnologías para estimar el potencial de daño cardíaco sin alterar la eficacia antitumor de las antraciclinas.

EFFECTIVIDAD DE L-ASPARAGINASA

Introducción:

La L-asparaginasa es una enzima utilizada en la terapéutica hematológica y antineoplásica y que posee la capacidad de inhibir la activación de un aminoácido denominado asparagina; es un agente indispensable en el tratamiento de la LLA. Se obtiene de la Echerichia Coli y recibe el nombre de L-asparaginasa E. Coli y de otra enterobacteria como la Erwinia y recibe el nombre de asparaginasa Erwinia la cual ofrece menor toxicidad que la E.Coli sin superar la sobrevida libre de evento alcanzada por ésta, por último existe una forma pegilada (PEG asparaginasa, forma medicamento que se une a una sustancia llamada peg que permite que el medicamento permanezca en el cuerpo por más tiempo). (Vilmer,2000).

Evidencia clínica

En un estudio comparativo del año 2000, se analizaron tres cohortes de 1983- 1998. La asparaginasa E. Coli fue más eficaz y tóxica que la Erwinina. E.coli asparaginasa vs Erwinia asparaginasa: Falla de inducción 1.2% VS 3.8% OR 3.23(IC95 0.96-13.84). SLE 5a 74% +/- 2.4% VS 61.1% +/- 2.7% [p=0.0006].(Vilmer E, 2000)

En un ensayo clínico controlado 700 niños con LLA o linfoma linfoblástico fueron aleatorizados para recibir Erwinia asparaginasa o E coli asparaginasa a la misma dosis (10 000 IU/m², dos veces a la semana) para comparar su eficacia y toxicidad. En el primer grupo más pacientes fallaron en lograr una remisión completa (3.8% vs 1.2%; p= 0.042) y tuvieron una menor sobrevida global a 6 años (75.1% vs 83.9%; p=0.002). Sin embargo, las anormalidades de la coagulación fueron menos frecuentes en el grupo de la Erwinia asparaginasa 11.8% vs. 30.2%;p<0.0001) fue menor la tasa de recaída fue más alta, lo que condujo a una menor SLE a 6 años (59.8% vs 73.4%; p=0.0004). (Duval 2002).

Recomendación:

- 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/m2.

Recomendación: Fuerte a favor

- La L-asparaginasa Erwinia y/o pegilada se recomienda en casos de alergia a la E.Coli.

Buena práctica

FASE POS-INDUCCION

Introducción:

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)

CONSOLIDACIÓN/REINDUCCIÓN/MANTENIMIENTO

La terapia de consolidación/reinducción se define como uno o más periodos 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). Se considera que la fase de consolidación es más importante que la de fase de mantenimiento (Conter, 2010). La ventaja de ésta fase es evidente y no está en discusión, el grupo BFM fue el primero en utilizarla alcanzando una supervivencia libre de evento del 70%; sí los pacientes no la recibieran experimentarían un recaída a corto plazo. En relación a los regímenes y duración no hay unificación pero su intensidad por los múltiples antineoplásicos utilizados produce gran mielosupresión. Los antineoplásicos que se incluyen en esta fase son análogos de la inducción para evitar la resistencia cruzada a los medicamentos. Por ejemplo: si en la inducción se utilizó prednisona en ésta fase se utiliza dexametasona; adicionalmente también se incluyen otros antineoplásicos como citarabina, ciclofosfamida, mercaptopurina o tioguanina y las quimioterapias intratecales con el fin de actuar sobre las diferentes etapas del ciclo celular y llegar a sitios santuarios farmacológicos o fisiológicos como sistema nervioso central y testículo donde se encuentran grupos celulares quiescentes o en reposo.

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

Evidencia clínica

En un estudio se analizaron 12 estudios del Pediatric Oncology Group (POG) donde se incluyeron 7293 pacientes con LLA riesgo estándar y alto. Para los pacientes de riesgo estándar el uso de methotrexate endovenoso a 1 g/m² mejoró la supervivencia a 77.5% +/- 2.7% en relación con el grupo que recibieron methotrexate oral 66.3% +/- 3.1%. La intensificación de la L-asparaginasa a 25.000 u/m²/sc aumentó la sobrevida libre de evento a 10 años 61.8% vs 42.7% (P=0.0012) y metotrexate a 5g/m² mejoró la SLE a 10 años de 78% vs 65.8% (P=0.029). Los menores de 1 año tratados con el POG no mejoraron la sobrevida en forma significativa (Salzer, 2010)

Un EC evaluó a 436 pacientes de 1-21 años con diagnóstico de LLA linaje T quienes recibieron dosis de methotrexate a 5 g/m² en fase de consolidación alcanzando una supervivencia global a 5 años de 84.3% +/- 3.1% vs 74.7% +/- 3.7% para quienes no recibieron MTX (p:0.22) y SLE a 5 años de 79.5% +/- 3.4% vs 67.5% +/- 3.9%, respectivamente (p:0.047) (Asselin, 2011). En otro EC el CCG organizó tres estudios para evaluar dosis altas de metotrexate en lugar de radioterapia. En el primer estudio Protocolo CCG-191P. La SG a 5 años 0.79 Radioterapia VS 0.74. La dosis alta de MTX (p=0.71); La SLE a 5 años con Radioterapia 0.62(0.06) y con Dosis alta MTX 0.60(0.05) (p=0.68). El protocolo CCG-134P. La SG a 5 años 0.88 (0.04) Intratecal VS 0.83(0.04) Dosis alta MTX (p=0.96); SLE a 5 años con intratecal 0.55 (0.06) y con Dosis alta MTX 0.69(0.05) (p=0.11). La toxicidad neutropenia grado 3 y 4 48% con intratecal vs dosis alta MTX 63% OR 0.54 (IC95% 0.43-0.68); transaminasas elevadas 16% con intratecal vs 28% dosis alta MTX OR 0.48 (IC95% 0.36-0.64). (Nathan, 2006)

En una cohorte de 1734 pacientes se analizaron cuatro protocolos dos basados en BFM (DCLSG-ALL 7 y 8) y los otros dos en Total Therapy St Jude (6 y 9) donde se evaluó el reemplazo de radioterapia por metotrexate a 2 g/m², más terapia intratecal prolongada y el uso de dexametasona en vez de prednisona. Protocolo ALL-6, ALL-7, ALL8. Los resultados fueron: SLE a 5 años ALL-6 82.6 +/- 2.7% (LLA no alto riesgo), ALL-7 65.4 +/- 3.2%, ALL-8 72.9 +/- 2.1%, ALL-9 80.6 +/- 1.4%. (p<0.001 7-8-9). SG 5a ALL-6 89.5 +/- 2.2% (LLA no alto riesgo), ALL-7 78.7 +/- 2.8%, ALL-8 83.0 +/- 1.7%, ALL-9 86.4 +/- 1.2% (p=0.07 7-8-9). (Kamps, 2010)

En un ensayo clínico donde se incluyeron 498 pacientes con el propósito de determinar si el acortamiento de la duración de la infusión del methotrexate a altas dosis influye sobre el efecto antileucémico. Los resultados fueron: Acumulación de Poliglutamatos de methotrexate MTXPG [1-7] en células leucémicas: 24h de infusión 1695pmol/10⁹ células vs 4h 1150pmol/10⁹ p=0.0059; ajuste por linaje y ploidia p=0.0011. Inhibición de medidas de síntesis de novo de las purinas (DNPS) en células leucémicas. 24h [-91.8%] vs 4h [-89.1%] p=0.021; ajuste por linaje y ploidia p=0.044. (Mikkelsen TS, 2011)

En una cohorte se incluyeron 6516 pacientes en los cuales se evaluó diferentes estrategias de tratamiento como disminución de la dosis de prednisolona de 60 mg/m² a 40 mg/m² y el efecto de la daunorrubicina en la terapia de inducción. Los estudios comenzaron desde 1980 (UKALL VIII), 1985 (UKALL X), 1990 (UKALL XI) y en 1997-2001 se evaluó el beneficio de

dexametasona(6.5 mg/m²)/prednisolona (40 mg/m²) y de la tioguanina (40mg/m²) / mercaptopurina (75mg/m²). Los resultados fueron: UKALL VIII SLE a 10 años para LLA linaje B de riesgo estándar/alto fue de 59%/49.6% y para las T riesgo estándar/alto fue 41.7%/37%. UKALL X SLE a 10 años para LLA linaje B de riesgo estándar/alto fue de 65.5%/49.7% y para las T riesgo estándar/alto fue 59.3%/44.1%. UKALL XI SLE a 10 años para LLA linaje B de riesgo estándar/ alto fue de 66.8%/48.7% y las T riesgo estándar/ alto 48.8% /50.8%. ALL97 SLE a 10 años para LLA linaje B de riesgo estándar/alto fue de 80.5% /63.3% para las T de riesgo estándar/alto 81.9%/ 63.1%. Los SLE buena en todos los grupos con dexametasona (P= 0.0002). El riesgo de recaída con la tioguanina fue de 2.5%/ 5% con mercaptopurina (P= 0.0002) con pérdida del beneficio en el tiempo porque se incrementa el riesgo de muerte principalmente con infecciones 4% tioguanina vs 2% con mercaptopurina (P= 0.01). (Mitchell, 2010)

En un ECA donde se incorporaron 778 pacientes de riesgo bajo que luego de la fase de mantenimiento intermedio fueron aleatorizados para recibir una terapia de intensificación tardía que comprendió un protocolo II del BFM vs mantenimiento. Los que recibieron el régimen estándar la supervivencia libre de evento a 7 años fue de 77% +/- 2.4% comparados con los que recibieron intensificación tardía 83% +/- 2.7%. p: 0.072. (Hutchinson , 2003). En una cohorte se incluyeron 1011 pacientes en 5 estudios (11,12, 13A, 13B y 14) cuyo objetivo fue administrar terapia intratecal triple intensiva temprana más quimioterapia sistémica en la consolidación y reinducción. Los resultados fueron: Supervivencia libre de eventos a 10a [11] 69.6±2.4 [12] 61.2±3.6 [13a] 71.5±3.5 [13b] 77.6±2.9 [14] 77.4±16.5; SG 10a [11] 76.5±2.2 [12] 78.7±3.0 [13a] 78.2±3.2 [13b] 83.7±2.5 [14] 79.2±16.1. (Pui, 2010)

En un ECA con 656 pacientes se aleatorizaron Brazo A: recibió 6-mercaptopurina diaria (25mg/m²) y 4 dosis de HD MTX (5g/m² cada 2 semanas) Intratecal con MTX al final de cada infusión. Brazo B: Se adiciona Ara-C alta dosis HD IV (1g/m² en infusión 10min) administrado 12 y 24 horas al inicio de MTX infusión. Los resultados fueron: SLE a 6a Brazo A 70.4% (DE 2.6%), Brazo B 71% (DE 2.5%). HR 1.06 (IC95% 0.8-1.41); Recaída sistema nervioso central a 6a Brazo A 12% (DE 1.9%), Brazo B 8.6% (DE 1.6%) HR 0.76 (IC95% 0.46-1.26); SG 6a Brazo A 83.5% (DE 2.2%), Brazo B 84% (DE 2%) HR 1.12 (IC95% 0.77-1.63); Toxicidad Grado 3-4: Infección brazo A 3% vs brazo B 4%; Transaminasemia brazo A 2%, brazo B 4%; Neurotoxicidad brazo A 1%, brazo B 0%; Creatinina brazo A 1%, brazo B 1%. (Millot,2011)

En una cohorte donde se analizaron dos protocolos se incluyeron los siguientes pacientes respectivamente: en el protocolo UKALL X 1559 pacientes donde recibieron una intensificación y en el UKALL XI 2058 pacientes quienes recibieron dos intensificaciones. El objetivo estaba dirigido a evaluar los diferentes tipos de terapia de la intensificación. Supervivencia libre de evento 61% (95% de IC 58-63%). La supervivencia global a 8 años en el estudio UKALL X fue 74% (72-76%) y en el estudio UKALL XI fue 81% (79-83%) P < de 0.001. La mejor supervivencia libre de evento fue vista en los pacientes que recibieron dos intensificaciones como parte del protocolo de quimioterapia. (Chessells,2002)

Recomendación

- 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 intensificación tardía (1 ciclo) para los pacientes de riesgo bajo.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda (1 o 2 ciclos) de intensificación tardía para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto.
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/m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo dosis de metotrexato a 5 gr /m² en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda medir los niveles séricos de metotrexato a los pacientes que reciban dosis de metotrexato de 5 gr/m²
Buena práctica
- En la terapia de pos inducción se debe usar como esteroide la dexametasona (6-10 mg/m²/día)
Recomendación: Fuerte a favor
- Todos los pacientes con diagnóstico de LLA se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, dexametasona y citarabina.
Recomendación: Fuerte a favor

Indicación de la quimioterapia intratecal triple o quimioterapia con metrotexato en pacientes con LLA de Bajo Riesgo.

RECOMENDACIÓN POR CONSENSO DE EXPERTOS

Se recomienda la quimioterapia intratecal solamente con metotrexato en pacientes con LLA de bajo riesgo.

Recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS:

Se cuestiona la utilidad de la quimioterapia intratecal. Para el uso de intratecal se consideran dificultades operativas en su administración. Se indica el antagonismo del metotrexato y la citarabina al ser usadas en la misma jeringa.

Futuras recomendaciones

Se requiere de estudios genéticos que ayuden a clasificar a los pacientes como sensible o resistentes al methotrexate.

FASE DE MANTENIMIENTO

En la etapa de mantenimiento, última fase del tratamiento llamada también de continuación se utilizan drogas 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),

Evidencia clínica

Un EC en niños menores de 10 años con riesgo estándar compara el uso de la tioguanina (60mg/m²) vs mercaptopurina (75mg/m²) oral en fase de posinducción y se evalúa el riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática reportando una mayor toxicidad con el uso de la tioguanina sin registrar toxicidad hepática en ninguno de los pacientes expuestos a la mercaptopurina. La SLE a 7 años con la tioguanina 84.1% +/- 1.8% y mercaptopurina 79% +/- 2.1% (P=0.04). La supervivencia global a 7 años con tioguanina 91.9% +/- 1.4% vs mercaptopurina 91.2% +/- 1.5% (P= 0.6). (Stork, 2010)

Un ECA evaluó dos opciones para la administración del mantenimiento: Bloques LSA2L2 vs pulsos de vincristina (2mg/m² día 1 y 8), dexametasona (6 mg/m² x 14 días), 6-mercaptopurina (50mg/m² diaria) y methotrexate (30mg/m² semanal). La SLE y la SG a 7 años fue de 72.1% IC95% 68%-76.2% y 84.1% IC 95% 79.7-89.9%. No hubo diferencias en la supervivencia. (Nagatoshi, 2010) Un EC evaluó la eficacia de la mercaptopurina y tioguanina en la fase de mantenimiento. La SLE a 6 años Grupo de alto riesgo: Tioguanina 73% +/- 5% para el grupo de la mercaptopurina 80% +/- 4% (p= 0.73); Grupo de bajo riesgo: Tioguanina 84% +/- 3% vs mercaptopurina 77% +/- 5% (p=0.77) (Dörthe O, 2003)

Un ECA comparó dos esquemas de terapia de mantenimiento tratados con estrategia BFM en los que se aleatorizó mercaptopurina (50 mg/m²) más metotrexate (20 mg/m²) con y sin pulso de vincristina (1.5 mg/m² días 1 y 8 cada 10 sm, total diez pulsos) y dexametasona (6 mg/m² del día 1-7 d ciclo por 6 pulsos) versus quimioterapia más intensiva rotativa con pulsos semanales que incluían varios antineoplásicos. La SLE a 10 años en el riesgo estándar Brazo A: 89 (3)% y Brazo B: 85 (4)% < en riesgo intermedio Brazo B: 77 (4)% y Brazo C: 75 (4)% a 10 años. No diferencia estadísticamente significativa. Los eventos adversos para riesgo estándar fueron: neutropenia febril Brazo A (10) y brazo B (62) P=0.001; en el riesgo intermedio neutropenia febril brazo B (69) y brazo C (24) P=0.001. (Felice, 2011)

Un EC evaluó el ajuste de mercaptopurina (75 mg/m²/día) y methotrexate (20mg/m² semanal) según conteo de blancos en 538 pacientes de riesgo estándar iniciadas en la semana 13 x 2 1/2 años, en el grupo de riesgo intermedio iniciada en la semana 32 por 2 años y en los de riesgo alto iniciada en la semana 63 por 2 años. El análisis mostró incremento de recaída para los niños con methotrexate (P= 0.0003). (Schmiegelow, 20

Recomendación:

- Se recomienda para todos los pacientes en fase de mantenimiento el uso de mercaptopurina (50 a 75 mg/m²) y metotrexato (20-25 mg/m²)

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda el reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexato con base en el recuento de los leucocitos.

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda que la duración de esta fase de tratamiento incluyendo esta fase sea alrededor de 2 años

Buena práctica

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LLA Y COMPROMISO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Introducción

La prevención de la reaparición de la leucemia en el sistema nervioso central ha sido concepto bien establecido desde los años 60s, desde entonces quedó claro que la presentación de la leucemia podría significar el primer signo de recaída y progresión, alcanzando para esta época una supervivencia de sólo el 10%. Después de los años 70s, se estableció la importancia del tratamiento preventivo con la administración de radioterapia craneal a una dosis 2400cGy en conjunto con quimioterapia intratecal lo cual incrementó de manera significativa la sobrevida a 5 años cerca del 50%. Poco después, los padres y los maestros comenzaron a informar sobre indicios de déficit cognitivos en los supervivientes lo que motivó a los investigadores a buscar alternativas para reducir toxicidad con la radioterapia de 2400cGy a 1800cGy. Estudios posteriores del grupo alemán confirmaron que dosis de 1200cGy como terapia preventiva tenían resultados similares a 1800 cGy utilizando iguales regímenes de quimioterapia. Los protocolos actuales que incluyen diferentes modalidades de terapias preventivas reportan un riesgo de recaída a sistema nervioso central por debajo del 5%. Se benefician de éste tratamiento los pacientes con infiltración del sistema nervioso central al diagnóstico, LLA-Linaje T, e hiperleucocitarios (Pui, 2010)

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)

Evidencia clínica

Un metanálisis identificó los efectos de la recaída y sobrevida de las diferentes terapias utilizadas sobre SNC. Se asignó quimioterapia intratecal corta (8 intratecales) e intratecal larga (10-26 intratecales). *Comparación A:* radioterapia más terapia intratecal vs terapia intratecal extra. Radioterapia : SG 73.5% y SLEde 64% a 10 años respectivamente y terapia intratecal SG: 75.3% y SLE 62.8% a 10 años respectivamente. Recaída a sistema nervioso central aislada 4.9% con terapia intratecal 7.1% p= 0.03. *Comparación B:* adición de methotrexate intravenoso

(dosis de 500mg hasta 8g) a la terapia intratecal larga y radioterapia más terapia intratecal. La TR a SNC con methotrexate intravenoso se redujo a 19% y la de otros sitios 17%. $p=0.1$. La radioterapia de 1200 cGy comparada con 1800 cGy arrojó resultados similares. SLE a 10 años 59.1% con dosis menores y con dosis mayores 55.9%. (Clarke, 2003)

Un ECA de 377 pacientes evaluó Irradiación craneal Radiación hiperfraccionada vs radiación. La SLE a 5 años fue 83%. Para los pacientes de alto riesgo la SLE a 5 años fue más baja para aquellos pacientes con Radioterapia hiperfraccionada ($p=0.05$). (Silverman, 2001). Otro ECA con pacientes de alto riesgo evaluó terapia convencional vs hiperfraccionada a una dosis de 1800 Gy. Los resultados fueron: SLE a 8 años fue de 80 +/- 3% (radioterapia convencional) 72 +/- 3% hiperfraccionada con una $P=0.06\%$. SG 85% +/- 3% (radioterapia convencional) hiperfraccionada de 78% +/- 3% $P=0.06\%$. La recaída a SNC ocurrió en 2.8% de los pacientes que recibieron radioterapia convencional y 2.7% para los de radioterapia fraccionada $P=0.99\%$. (Waber, 2004)

Los resultados del análisis de una cohorte de 15 años con pacientes de riesgo intermedio y alto, identificaron que la omisión de la radioterapia no aumentó el riesgo de recaídas a SNC. La recaída a sistema nervioso central fue de 15% +/- 4% VS 9% +/- 3. Para riesgo intermedio y alto la sobrevida libre de evento a 6 años para quienes recibieron metotrexate fue de 66% +/- 5% y los que recibieron metotrexate más radioterapia craneal 68% +/- 4.8% (Vilmer E, 2000)

Un estudio de cohorte analizó dos esquemas secuenciales de tratamiento en niños con LLA riesgo bajo y riesgo alto. El riesgo de segundas neoplasias disminuyó cuando se limitó el uso de la radioterapia craneal y se incorporó quimioterapia intratecal triple más altas dosis de methotrexate. (Liang, 2010). Un EC (L84-11) con 1846 niños evaluó un año de tratamiento en todos los grupos de riesgo; en el primer estudio se aleatorizó a quimioterapia y 18Gy de radiación craneal con 5 dosis de triple intratecal. Los resultados fueron: riesgo estándar radiación SLE 15a 68.5 +/- 4.8 vs quimioterapia 81.0 +/- 4.1% ($p=0.071$) con recaída testicular en radiación 24.3 +/- 6.7% vs quimioterapia 4.7 +/- 3.3% ($p=0.015$). El estudio L89-12 basado en BFM tenía como objetivo determinar la efectividad de la radioterapia craneal en pacientes de riesgo estándar y fueron aleatorizados para recibir 18Gy y 3 dosis de triple intratecal o altas dosis de methotrexate (3g/m²) más 3 ciclos de doble intratecal. SLE a 15 años radioterapia 66.5 +/- 6% vs quimioterapia 72.7 +/- 5.1% ($p=0.399$). (Tsuchida, 2010) El ECA L92-13 basado en BFM, los pacientes de riesgo intermedio fueron aleatorizados en la fase de intensificación temprana para recibir 18Gy radiación craneal o 2 ciclos de altas dosis de methotrexate (3g/m²). Los resultados fueron: SLE 15 años radioterapia 60.0 +/- 6.9 vs quimioterapia 58.0 +/- 6.0% ($p=0.942$) La probabilidad de incidencia acumulativa de tumores cerebrales fue de 1.9 +/- 0.6 % a 15 años en los 1234 pacientes que recibieron radioterapia. (Tsuchida, 2010)

Recomendaciones.

- No se recomienda la radioterapia en los pacientes de bajo riesgo.

Recomendación: Débil en contra

- Se sugiere radioterapia encefálica profiláctica (12Gy) en los pacientes con LLA linaje T

Recomendación: Débil a favor

Recomendaciones por consenso de expertos

- 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.

Recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS: No se considera apropiada la radioterapia holoencefálica profiláctica en los pacientes que han recibido 5gr/m^2 de metotrexato sistémico en fase de consolidación. La consideración de usar o no la radioterapia debe contrastarse en el contexto del protocolo usado.

EFFECTIVIDAD DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS COM TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES ASOCIDAS

Los regímenes de quimioterapia intensiva aunada a las medidas de soporte han contribuido al incremento dramático en la supervivencia 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. La neutropenia es una complicación hematológica que requiere manejo de antibiótico de alto espectro en centros especializados; este evento puede limitar la continuidad del tratamiento comprometiendo la efectividad de la quimioterapia.). (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 conclusivos. (Sasse EC, 2005)

Recomendaciones por consenso de expertos

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

COMENTARIOS: Según los expertos la indicación del factor estimulante de colonias es **incierta** en el paciente con neutropenia severa después de la inducción, en estado crítico y con antecedente de sepsis después de la inducción y como profilaxis en los pacientes con bloque de quimioterapia multiagente y altas dosis.

Definitivamente se considera inapropiado el uso del factor en las demás situaciones clínicas.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA

INTRODUCCION:

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 hematooncólogo 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)

Evidencia clínica

El Grupo Italiano y Alemán evaluaron en conjunto evaluar la EMR basada en los rearrreglos de inmunoglobulina y receptor celular T con PCR – EMR para estratificar los grupos de riesgo en pacientes con LLA. Encontraron que paciente con LLA precursores B (n=3184) fueron considerados riesgo estándar si la EMR fue negativa al día 33 (con una sensibilidad de al menos 10×10^{-4}); EMR alto riesgo si 10×10^{-3} o más al día 78 y EMR intermedia para otros. (Conter, 2010. Nivel de evidencia 1+)

En el estudio cooperativo de AIEOP y BFM ALL en el 2000, introducen la Enfermedad Residual Mínima (EMR) y estandarizan la prueba basada en PCR. El porcentaje de pacientes de riesgo estándar con EMR fue 42% (1348): con SLE a 5-años de 92.3% (0.9). El 52 % (1647) tuvieron EMR- para el riesgo intermedio: con SLE de 77.6% (1.3). El 6 % de los pacientes (189) tuvieron EMR para riesgo alto: SLE 50.1% (4.1; $P < .001$). La EMR por PCR discriminó el pronóstico aún por encima del recuento de blancos, edad, respuesta temprana a prednisona y genotipo. La EMR es altamente predictiva de recaída en los niños con LLA precursores B. (Conter, 2000)

En una revisión de Neale, realizó un análisis de concordancia entre dos pruebas diagnósticas citometría de flujo y PCR para la detección de EMR en 227 niños con LLA de linaje B. La EMR fue de $<0.01\%$ en 1200, y $\geq 0.01\%$ en 129 para ambas pruebas; los niveles de EMR medidos por los dos métodos se correlacionaron bien. De las restantes 46 muestras, 28 tuvieron EMR $\geq 0.01\%$ por citometría de flujo pero $<0.01\%$ por PCR. Sin embargo, la PCR (la cual tuvo una sensibilidad más constante de 0.001%) detectó rearrreglos de genes leucémicos en 26 de las 28 muestras. (Neale, 2004)

La EMR positiva al final de la inducción fue detectada en 12 % de los pacientes con LLA y fue asociada a alta incidencia de recaída, 54.55% ($p = 0.0002$), a 5 años. El 88 % de los pacientes tuvieron EMR negativa al final de la inducción y la tasa de recaída a 5 años fue muy baja. La frecuencia de EMR disminuyó al 16 % en los primeros 6 meses de quimioterapia; sin embargo, la incidencia de recaída en los pacientes con EMR positiva permaneció alta, de 42.8 %. Luego de completar el tratamiento (24-36 meses del diagnóstico), 32% de los pacientes tuvieron EMR positiva y la tasa de recaída fue de 36.5% ($p = 0.0009$). (Katsibardi, 2010)

COSTO-EFECTIVIDAD DE LA REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA (PCR) COMPARADO CON CITOMETRÍA DE FLUJO PARA DETECTAR EMR AL FINAL DE LA INDUCCIÓN EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LLA.

Se construyó un árbol de decisión en TreeAge® con desenlace medido en casos correctamente identificados (verdaderos positivos y verdaderos negativos). Las características operativas de las pruebas se tomaron de la literatura. El análisis abordó la perspectiva del sistema de salud. Los valores monetarios se expresaron en pesos colombianos de 2010. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, y curva de aceptabilidad.

Resultados: Cada caso adicional correctamente identificado con PCR frente a citometría es de \$519.642. Al sensibilizar el precio del PCR entre \$300.000 y \$3.000.000, el caso adicional correctamente identificado va de \$475.071 a \$17.148.505.

Conclusiones: Para los valores usados en el modelo, si el costo de tratar a un paciente mal diagnosticado es superior a \$17.148.505, sería costo efectivo el uso de PCR comparado con la citometría de flujo para detectar EMR al final de la inducción en pacientes menores de 18 años con LLA en Colombia, en el rango de precios establecido para la PCR.

Recomendación:

Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por 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.

Grado de recomendación: B

Se recomienda que la citometría de flujo sea realizada por personal entrenado en esta prueba

Buena práctica

Se sugiere realizar la EMR como predictor de recaída en LLA

Grado de recomendación: C

PERIODICIDAD DE LA CONSULTA Y PARACLÍNICOS PARA EL SEGUIMIENTO DE FIN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LLA

RECOMENDACIÓN CONSENSO DE EXPERTOS

- Se recomienda realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica, oncología o hematología pediátrica con la siguiente periodicidad:
 1. Cada 2 meses durante el primer año
 2. Cada 3 a 4 meses durante el segundo año
 3. Cada 6 meses durante el tercer año
 4. Cada años desde el cuarto año en adelante

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda realizar hemograma 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

Recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS:

Un experto recomienda incluir el extendido de sangre periférica al hemograma. Se resalta que no se deben realizar citometrias ni aspirados o biopsias de médula ósea de control.

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

Introducción

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.^{29,30} Producto de la terapia transfusional es posible, además, la adquisición de infecciones crónicas sobre todo de naturaleza viral. (Langerbrake, 2000; Leung, 2000)

SECUELAS NEUROLOPSICOLOGICAS

INTRODUCCION

Entre los supervivientes de todos los tipos de cáncer pediátrico, la incidencia de secuelas neuropsicológicas y anomalías neurológicas es variable, dependiendo del tipo de tumor, localización, tiempo y método de tratamiento al SNC. Los más estudiados han sido los niños con tumores cerebrales y Leucemia, cuyas secuelas requieren un tratamiento educativo especial. La radioterapia es uno de los principales problemas en el desarrollo, en el aprendizaje y esto se ha relacionado a la dosis acumulada de radiación, la fracción individual, edad al momento del tratamiento. La dosis de radiación en niños con LLA generalmente es menor sin embargo el desarrollo neuropsicológico es más afectado comparado con los niños que sólo recibieron quimioterapia. (Butler, 1994)

Evidencia clínica

Un metanálisis evaluó los efectos neurocognitivos en pacientes pediátricos en primera remisión, tratados con radioterapia y/o quimioterapia. Se encontró un déficit en el funcionamiento cognitivo, Logros Académicos (lectura, aritmética y ortografía), atención, funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal, velocidad de procesamiento de información, habilidad psicomotora, memoria verbal, habilidad visual y espacial, y retención visual. Todos los efectos

fueron negativos (g:-0,34 a -0,71). (Campbell, 2007. Nivel de evidencia, 2++) Otro metanálisis analizó el estado cognitivo inicial y demostró que los niños con leucemia que reciben radiación craneal durante el tratamiento tienen una disminución promedio sustancial en el coeficiente intelectual comparado con los pacientes asintomáticos (IQ promedio -0.67 (DS 0.48) [Déficit IQ 9 puntos]. El efecto es mayor cuando la radiación es administrada en los más jóvenes y cuando se administra profilaxis del sistema nervioso central. (Cousens, 1988. Nivel de evidencia, 2+)

Una cohorte con 171 de niños con riesgo estandar (1-9 años, leucocitos < 50000) evaluó MTX intratecal comparado con la triple IT. Se evaluó varios parámetros de inteligencia con (WISC-IV): el IQ con MTX fue de 99.2 con DE 1.3 vs TRIPLE 99.7 con DE 1.3, la DIF -0.5 IC95% -4.2 a 3.2; Los paciente quienes recibieron intratecal con metotrexate tuvieron una velocidad de procesamiento que fue de 3.6 puntos por debajo que aquellos quienes recibieron intratecal triple (P = .04). (Kadan, 2009. Nivel de evidencia, 2+) En un estudio de casos y controles, con 1939 pacientes con antecedente de LLA tratados, encontró que el deterioro en la eficiencia para hacer tareas fue identificado más frecuentemente en pacientes con LLA quienes recibieron radioterapia craneoencefalica (18.1% con deterioro). (Kadan, 2010. Nivel de evidencia, 2+)

Un estudio de cohorte evaluó los cambios neuroconductuales en niños preescolares y escolares con el uso de esteroides (dexametasona o prednisona). Se encontró un aumento estadísticamente significativo en los efectos adversos en cuanto a comportamiento ($p < 0.001$) durante la semana de administración de esteroide en los niños preescolares (edad entre 2 a 6 años). Los cambios en el comportamiento se midieron con respecto al control emocional, estado de ánimo, regulación de la conducta y funciones ejecutoras. En los niños escolares (mayores o iguales a 6 años hasta los 17 años) no presentaron ningún efecto adverso con la administración de esteroide. (Mrakotsky, 2011. Nivel de evidencia 2++)

RECOMENDACIÓN:

- Se sugiere seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas: valoración por neuropediatra y neuropsicología

Grado de recomendación: C

Se recomienda a las instituciones educativas brinden el apoyo académico ajustado a las necesidades durante y después del tratamiento.

Buena práctica

SECUELAS ENDOCRINAS

INTRODUCCION:

Se ha observado anormalidades gonadales y depleción de células germinales en supervivientes de cáncer, principalmente secundario a tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía. Estos efectos secundarios dependen de la edad de la intervención. Se ha estudiado muy bien los efectos sobre las células germinales por la irradiación testicular, reducción de producción espermatozoides y aún azoospermia, esto depende de la dosis y en algunos casos puede haber recuperación posterior. Los agentes alquilantes pueden también interferir con la función testicular. En las niñas también puede verse afectada de la función endocrina del ovario dependiendo de la edad y dosis. (Rowley, 1974; Ortin 1990) En pacientes pediátricos el uso de corticoides por ejemplo dexametasona se ha relacionado con necrosis avascular sintomática. Esto parece ser de mayor riesgo en adolescente probablemente por la intensidad de la dosis. Además puede verse osteoporosis y osteopenia relacionada a los esteroides, metotrexate y a la radioterapia.(Strauss, 2000)

Evidencia clínica:

En un estudio de cohorte mostró alteraciones esqueléticas en 186 pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron esquemas de Quimioterapia. Los niños con diagnóstico de LLA de 8 años de edad tuvieron mayor riesgo de desarrollar fracturas ($p=0.01$, OR=2.9, 95% IC 1.3-6.5), el riesgo de osteonecrosis fue mayor en los pacientes que fueron diagnosticados después de los 9 años de edad ($p<0.0001$, OR=15, 95% IC 4.1-54.4). (*Elmantaser, 2010. Nivel de evidencia 2++*) Un grupo Italiano en un estudio de cohorte con 1421 pacientes dentro del protocolo AIEOP-ALL 95 encontró que el 1.1% de los pacientes desarrollaron osteonecrosis sintomática. La probabilidad a 5 años de desarrollar osteonecrosis durante el régimen de quimioterapia de primera línea fue significativamente más alto entre las mujeres que entre los hombres ($p=0.01$) y en pacientes mayores con una tasa pico de 7.4% (SE 2.3) entre aquellos de edades de 10 a 17 años (p menor de 0.0001). (Arica, 2003. *Nivel de evidencia 2+*)

Un estudio de casos y control, 44 casos y 44 controles evaluó pacientes que hubiesen recibido quimioterapia y radioterapia como parte del tratamiento. Se encontró que los pacientes con antecedente de LLA tratada tenían una densidad mineral ósea (cuello femoral en g/cm)² más baja que el grupo control sin diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con antecedente de LLA que finalizaron tratamiento tuvieron mayor pérdida ósea a los 8 años (tiempo en que se evaluó la pérdida ósea) que el grupo control. (*Follin, 2011. Nivel de evidencia 2+*)

Un estudio de casos y controles en pacientes sobrevivientes de LLA y Wills tratados con radioterapia y quimioterapia (RT + CT), o tratados con quimioterapia solamente (CT) encontrpo

que el 15% de los sobrevivientes de LLA con RT + CT tuvieron deficiencia en la hormona del crecimiento. Hipogonadismo fue visto en el 18.9% de los sobrevivientes en el grupo de Wilms RT + CT group $p > 0.05$. El tratamiento con CT sola no se asoció con la aparición de factores de riesgo. (Geenen, 2010. Nivel de evidencia 2++)

Recomendación:

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: B

SEGUNDA NEOPLASIA

Introducción:

Se ha estimado que personas con cáncer tienen 10 a 20 veces más posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia comparado con controles normales. Su incidencia varía de 3-12% y es la principal causa de fallecimiento en supervivientes. Después de la radiación craneal para LLA hay riesgo de cáncer de tiroides. (Neglia, 2001; Yang, 1980)

Evidencia clínica

Algunos reportes o series de casos informan neoplasias malignas secundarias al tratamiento en pacientes que sufrieron LLA y fueron tratados. Las segundas neoplasias suceden con un período de latencia de 6-6.7 años luego del diagnóstico de LLA pero rara vez se observan durante la quimioterapia de mantenimiento. El linfoma de Hodgkin como complicación de la LLA es muy poco frecuente. Alebouyeh M et al reportar dos niños con LLA quienes desarrollaron linfoma de Hodgkin luego de recibir quimioterapia de mantenimiento. Ambos

habían recibido quimioterapia y radioterapia y habían sobrevivido por más de diez años. Otros autores reportan como segunda neoplasia tumores de sistema nervioso central como Vowels et al quienes reportaron 28 casos de tumores de SNC, en aproximadamente 20 años. (Alebouyeh 2008; Vowels, 1991. Nivel de evidencia 2+)

Recomendación:

- Pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia.

Grado de recomendación: C

BIBLIOGRAFÍA

1. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, Manabe A, Saha V, Baruchel A, Vettenranta 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. Arico M, Valsecchi MG, Conter V et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. Blood. 2002;100:420-426.
3. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al.: Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. J Clin Oncol 26. 2008; (2): 283-9
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Bottomley SJ, Kassner E. Late effects of childhood cancer therapy. J Pediatric Nurs. 2003; 18: 126-133.
8. Bray F, Pisani P, Darkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5. Version 2.0, IARC press, Lyon, 2004.
9. Butler RW, Hill JM, Steinherz PG et al. Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. J. Clin. Oncol 1994;12:2621
10. By Cindy L. Schwartz, E. Brad Thompson, Richard D. Gelber, Mary L. Young, David Chilton, Harvey J. Cohen, and Stephen E. Sallan. Improved Response With Higher Corticosteroid Dose in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2001;19:1040-6.
11. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al.: Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program): 2003; 102-31
12. Childhood ALL Collaborative Group AIEOP. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. Childhood ALL Collaborative Group. Lancet. 1996;347:1783-1788.
13. Cicognani A, Pasini A, Pession A, Pirazzoli P, Burnelli R, Barbieri E, et al. Gonadal function and pubertal development after treatment of childhood malignancy. Pediatric Endocrinol Metabolism. 2003; 16: 321-26.
14. 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.
15. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi AM, Messina C, Mori PG, Miniero R, Colella R, Basso G, et al. J Clin Oncol. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation

for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster-based intensive chemotherapy. The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. 1995 Oct;13(10):2497-502.

16. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 (16): 3206-14, 2010]
17. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 (16): 3206-14, 2010]
18. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10 (2): 147-56, 2009]
19. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al.: Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100 (1): 52-8, 2002
20. Dörthe O. Harms, Ulrich Göbel, Hans J. Spaar, Ulrike B. Graubner, Norbert Jorch, Peter Gutjahr and Gritta E. Janka-Schaub. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood*. 2003;102: 2736-2740
21. 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.
22. 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
23. 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.
24. Felice MS, Rossi JG, Gallego MS, Alfaro EM, Zubizarreta PA, Fraquelli LE, Alonso CN, Gutter MR, Scopinaro MJ. No advantage of a rotational continuation phase in acute lymphoblastic leukemia in childhood treated with a BFM back-bone therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 15;57(1):47-55. doi: 10.1002/pbc.23097. Epub 2011 Mar 10.
25. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Gullem V et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-Risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 31-38
26. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1): 139-41, 1997.
27. Hak, L.J., Relling M.V, Cheng C, et al. Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18:1072-7.
28. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 108. 2006; (2): 441-51.,

29. 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
30. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, Bertolone SJ, Cooper HA, et Al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1790-7.
31. Kamps WA, Böklerink 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.
32. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahortih T. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008; 22: 1144-1153.
33. Ladier W. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Currents perspectives. *Oncol Nurs Forum*. 2001; 28: 823-33.
34. Langerbrake C, Reinhardt D, Ritter J. Minimizing the long-term adverse effects of childhood leukemia therapy. *Drug safety*. 2002; 25: 1057-77.
35. Leung W, Hudson M, Zhu Y, Rivera GK, Ribeiro RE, Sandlund IT, et al. Late effects in survivors of infant leukemia. *Leukemia*. 2000; 14: 1185-90.
36. Lewis B. Silverman, Richard D. Gelber, Virginia Kimball Dalton, Barbara L. Asselin, Ronald D. Barr, Luis A. Clavell, Craig A. Hurwitz, Albert Moghrabi, Yvan Samson, Marshall A. Schorin, Steven Arkin, Lieven Declerck, Harvey J. Cohen, and Stephen E. Sallan. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01.. *Blood*. 2001;97:1211-18
37. 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.
38. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et Al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):950-61.
39. M. Clarke, P. Gaynon, I. Hann, G. Harrison, G. Masera, R. Peto, and S. Richards. CNS-Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic. *Leukemia: Childhood ALL Collaborative Group Overview of 43. J Clin Oncol* 2003. 21:1798-1809.
40. Mattos AM, Olyaei AJ, Pharm D, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Amer Kidney*. 2000; 35: 333-46.
41. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al.: SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatric Oncol*. 2002; 39 (6): 554-7.
42. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al.: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 109. 2007; (3): 896-904.,
43. Monesha G, Steinherz PG, Cheung NK, Steinherz L. Late cardiotoxicity after bolus versus infusion antraciline therapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40: 343-77.
44. 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.

45. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al.: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110 (4): 1112-5, 2007.
46. Nagatoshi Y, Matsuzaki A, Suminoe A, Inada H, Ueda K, et Al. Randomized trial to compare LSA2L2-type maintenance therapy to daily 6-mercaptopurine and weekly methotrexate with vincristine and dexamethasone pulse for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):239-47.
47. Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, Steinberg SM, Balis FM, Brouwers P, et Al. Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P and CCG-144P. *Leuk Lymphoma*. 2006 Dec;47(12):2488-504.
48. Neglia JP, Friedman DI et al. Second malignant neoplasms in 5 yeras survivors of childhood cáncer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618-619.
49. Ozer H, Armitage JO, Benett ChL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo Pa et al. 2000 Update of recomendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
50. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, et al.: Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 95 (3): 790-4, 2000.
51. Peregud-Pogorzelski J, Tetera-Rudnicka E, Kurzawski M, Brodkiewicz A, Adrianowska N, Et Al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia, and the need for reduction or cessation of 6-mercaptopurine doses during maintenance therapy: The Polish multicenter analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct;57(4):578-82.
52. Perry CL, Smith MA, Linet M, cols. Cancer Incidence and Survival among children and Adolescents United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md National Cancer Institute, SEER Program 1999. NIH Pub No 99 - 4649, pp 35-50
53. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suarez A, Vizcaino M, Alvarez V. Castiblanco C, Trejo R. Guidelines for Epidemiologic Surveillance of Acute Pëdiatric Leukemias in Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2007;11(4):219-27
54. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15 (12):2336-41
55. Protocolo para tratamiento de Leucemia Linfoide Aguda en Niños LLA ACHOP 2006
56. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354:166-178.
57. 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
58. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350:1535-48.
59. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104. 2004; (9): 2690-6
60. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Ching Hon Pui (ed). *Childhood leukemias*. 2nd ed. Memphis: ST jude Children's Research Hospital; 2006. P.439-72
61. Pui. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Whitout Phrophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009;354:166-178.

62. Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al.: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 13. 1999;(11): 1696-707.
63. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, et Al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1843-9.
64. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, cols. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999
65. Robins L. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006
66. Ross JA, Davies SM, Potter JD, et al.: Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16(2): 243-72.
67. Rowley MM, Leach DR. Et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testes. *Radiat Res* 1974; 59:665. Ortin TTS, Shostak CA et al. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood. The Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol phys* 1990;19:873
68. 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.
69. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004139.
70. Schmiegelow K, Bjork O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, Makiperna A, et al. Intensification of Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1332-1339.
71. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95. 2000; (11): 3310-22.
72. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95. 2000; (11): 3310-22.
73. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia.* 2000;14:2205-2222.
74. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al.: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109 (3): 926-35, 2007.
75. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14 (1): 18-24, 1996.
76. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, cols. Leukemia in Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649., pp 17-34
77. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, cols. Leukemia in Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program

- 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649., pp 17-34
78. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, et Al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1646-54.
 79. Stork LC, Matloub Y, Broxson E, La M, Yanofsky R, et Al. Oral 6-mercaptopurine versus oral 6-thioguanine and veno-occlusive disease in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: report of the Children's Oncology Group CCG-1952 clinical trial. *Blood*. 2010 Apr 8;115(14):2740-8.
 80. Stow P, Key L, Chen X, et al.: Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (23): 4657-63, 2010.
 81. Stow P, Key L, Chen X, et al.: Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115 (23): 4657-63, 2010.
 82. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, Ebell W, Escherich G, Schrappe M, Klingebiel T, Fengler R, Henze G, von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2339-47.
 83. 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.
 84. 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.
 85. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352 (9142): 1731-8, 1998]
 86. 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.
 87. Vilmer E, Suciu S, Ferster A, Bertrand Y, Cavé H, et Al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. Children Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2257-66
 88. 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.
 89. Yamaji K, Okamoto T, Yokota S, et al.: Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 55 (7): 1287-95, 2010.
 90. Yang T. Holcenberg J et al. Thyroid carcinoma following treatment for ALL. *CANCER* 1980;46:1572
 91. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al.: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 110 (5): 1607-11, 2007.

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

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Las leucemias mieloides agudas (LMA) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas malignas originadas en células precursoras de líneas mieloide, monocítica, eritroide o megacariocítica. Estas leucemias son producto de la transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones génicas (Golub 2002).

CARGA DE ENFERMEDAD

Según el *Registro Poblacional de Cáncer de Cali* (RPCC) las leucemias representan alrededor del 40% del total de las neoplasias en personas menores de 14 años, con una incidencia estandarizada por edad para las leucemias mieloides agudas durante el período comprendido entre 1994-2003 de 7.4 por millón de niños; 37 casos totales en el periodo referenciado (Bravo 2009)

La incidencia permanece en un punto bajo hasta la edad de 9 años, luego se incrementa a 9 casos por millón de habitantes durante la adolescencia y permanece relativamente estable hasta los 55 años. No hay diferencia entre el género y la raza blanca o negra. Sin embargo la evidencia sugiere que la incidencia es mayor en niños hispanos, intermedia en niños negros (5.8 casos por millón) y ligeramente más baja en niños blanco (4.8 casos por millón).

La incidencia por grupos de edad es muy estable, excepto en el grupo de 0-4 años donde es ligeramente superior (11.3), sin mayor diferencia por género o raza. Sin embargo de forma general, las LMA son más comunes en la adultez presentándose alrededor de 2/3 partes de los casos en personas mayores de 60 años.

ETIOLOGÍA

En la mayor parte de los casos la etiología de las LMA se desconoce. Se han descrito factores asociados a su aparición como ciertos síndromes genéticos, la trisomía 21, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, la agamaglobulinemia congénita, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Shwachman-Diamond, el síndrome de Diamond-

Blackfan, el síndrome de Poland, la neurofibromatosis tipo 1, la enfermedad de Kostmann y el síndrome de Klinefelter (Pizzo 2010). LMA ha sido asociado con muchas condiciones adquiridas incluyendo anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, trombocitopenia amegacariocítica adquirida y la hemoglobinuria paroxística nocturna (Miller 1967, Kurita 1974, Greaves 2003). Entre los factores medio ambientales implicados se encuentran la radiación ionizante, los derivados del benceno, los agentes alquilantes y los derivados de las epipodofilotoxinas (Linnet 1997, Flodin 1986, McBride 1998, Pui 1991).

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION

Entre los requisitos diagnósticos mínimos de las LMA se debe contar con un 20% o más de células morfológicamente compatibles con blastos de tipo mielóide en el aspirado de médula ósea o en el extendido de sangre periférica; para su adecuada clasificación se debe complementar con estudios de tipificación inmunológica y citogenética, y como alternativa si no se puede inmunotipificar los estudios de histoquímica con mieloperoxidasa y esterasas (Kotlarec 1980, Tavasoli 1979).

En la actualidad la realización de estudios de citogenética y de biología molecular (RT-PCR o FISH) para detectar traslocaciones específicas y otras alteraciones, son fundamentales para dirigir la terapia más adecuada. Desde el año 2001, la clasificación de neoplasias mieloides de la Organización Mundial de la Salud se orientó hacia la categorización de las enfermedades de acuerdo a las alteraciones genéticas subyacentes, las cuales se asocian generalmente con características clínico-patológicas y pueden servir como marcadores de diagnóstico y pronóstico. (Vardiman 2009).

El sistema para el diagnóstico y clasificación de las LMA desarrollado por la Organización Mundial de la Salud ha reemplazado la clasificación FAB (Bennett 1985) y es la que actualmente se considera vigente (OMS 2004). La clasificación reconoce entonces los siguientes tipos y subtipos de LMA:

Grupo I LMA con anormalidades genéticas recurrentes

- LMA con t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q21);PML-RAR

- LMA con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22);CBFB-MYH11
- LMA con t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL
- LMA con t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1
- Leucemia megacarioblástica con t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1
- LMA con mutaciones de NPM1 (Nucleofosmina)
- LMA con mutaciones de CEBPA

Grupo II LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Grupo III LMA relacionada con tratamiento previo

- LMA relacionada con agentes alquilantes
- LMA relacionada con epipodofilotoxinas

Grupo IV LMA no especificada en otras partes (NOS)

- LMA con mínima diferenciación (M0)
- LMA sin maduración (M1)
- LMA con maduración (M2)
- Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
- Leucemia monocítica aguda (M5)
- Leucemia eritrocítica aguda (eritroleucemia) (M6)
- Leucemia megacariocítica aguda (M7)
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

El sarcoma mieloide y las proliferaciones mieloides incluidas la LMA asociada al síndrome de Down, quedan clasificadas en categorías aparte. Todas estas enfermedades sin tratamiento

son rápidamente fatales. Sin embargo con tratamiento la historia natural de ellas varía y está asociado a diferentes factores pronósticos, de los cuales el tratamiento en sí es el más importante. Los factores pronósticos pueden dividirse en los dados por la biología de la enfermedad (Raimondi 1999, Martinez-Climent 1999, Mrozek 2007, Rubnitz 2002, Hasle 2007, Grimwade 1998, Meshinchi 2006), los factores del hospedero (Aplenc 2006, Davies 2001, Mehta 2006, Lange 1998), del tratamiento (Zwaan 2002) y factores asociados con el desarrollo y organización del sistema de salud. El reconocimiento de estos factores ha permitido guiar estrategias de tratamiento más efectivas, limitar su toxicidad y mejorar su relación costo-beneficio. El entendimiento de los factores asociados al sistema de salud ha permitido comprender por qué los resultados pueden llegar a ser tan disímiles en diferentes países a pesar de utilizar protocolos de similares tratamiento. En la década de setenta la sobrevida global a 5 años por este grupo de enfermedades era menor del 15%, ahora esta es alrededor del 50-60%.

La mayor parte de esta mejoría en la sobrevida ha dependido de entender los factores pronósticos ya mencionados, dado que el avance en nuevos medicamentos más efectivos ha sido escaso, con la excepción del ácido todo-trans-retinóico (ATRA) para el tratamiento de la leucemia con t(15;17), promielocítica (Tallman 2002). Los condicionantes biológicos más importantes ya han sido incluidos en la clasificación de la OMS descrita. Con estos se puede determinar 3 grandes grupos de riesgo para recaída utilizando tratamiento convencional, que van del 35% al 75%.

Se consideran de “buen” pronóstico las LMA con alteraciones genéticas consideradas “favorables” la t(8;21), inv(16) o t(16;16), la t(15;17) y al síndrome de Down (trisomía 21). Se consideran como “desfavorables” aquellas con las siguientes citogenéticas: monosomías de los cromosomas 5, 7, del (5q), abn(3q), anormalidades complejas (5 o más) sin traslocaciones favorables. Se consideran como de riesgo “intermedio” aquellas que no clasifican en los dos grupos mencionados previamente. Además de esto, se consideran de “mal” pronóstico los grupos II y III de la OMS. En el grupo IV de la OMS, las LMA con mínima diferenciación, eritocítica y megacariocítica también se consideran como de “mal” pronóstico. Recientemente se han descubierto marcadores moleculares numerosos como factores pronósticos potenciales en LMA. Se evaluaron las mutaciones específicas de LMA como: ITD-FLT3, NPM1, N-RAS, K-

RAS, IDH1, IDH2, WT1 y CEBPA(DM/SM) (doble/sencillo) (Döhner 2010, Meshinchi 2006, Brown 2007, Lapillonne 2006).

Una forma indirecta de evaluar la respuesta biológica “*in-vivo*” de la susceptibilidad de los blastos leucémicos a los medicamentos antileucémicos es la respuesta a estos luego de un tiempo de tratamiento (Viehmann 2003, Leroy 2005, Goulden 2006). Los pacientes que no muestran una buena respuesta a los medicamentos, por ejemplo al final del primer ciclo de inducción, se consideran del grupo de “mal” pronóstico (Coustan-Smith 2003). Los factores del hospedero que determinan el pronóstico tienen que ver principalmente con la variabilidad en la depuración de los medicamentos citostáticos; por ejemplo los pacientes con Anemia de Fanconi. Además de esto las células de los niños con trisomía 21, tienen mayor susceptibilidad a la citarabina (Zwaan 2002).

Entre los factores asociados con el sistema de salud estos pacientes deben ser manejados en centros de alta complejidad donde se traten al menos 5 pacientes con estas enfermedades al año, con suficiente experiencia el soporte de complicaciones que incluyen: quimioterapias intensivas, especialistas en hematología u oncología pediátrica dedicados y equipos multidisciplinarios (Golub 2002, Areci 2002) También entra en la organización del sistema de salud dar soporte a los cuidadores de estos niños para mejorar la adherencia al tratamiento. Mantener una estrategia de sistemas de información de resultados de estos pacientes es clave para retroalimentar a los grupos tratantes sobre resultados a corto, mediano y largo plazo y de esta forma ajustar los tratamientos.

LEUCEMIAS PROMIELOCÍTICAS AGUDAS t(15;17)

La leucemia promielocítica aguda es una entidad clínica y patológica distinta, corresponde aproximadamente al 10-15% de los casos de LMA. Entre las características que han sido bien descritas, se incluye una traslocación entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17, edad de inicio temprano en su gran mayoría en menores de 60 años (85% entre 15 y 60 años) y coagulopatía de consumo severa con una alta incidencia de hemorragia fatal temprana (Carter 1989). Los pacientes con leucemia promielocítica aguda t(15;17), tienen una alteración del receptor del ácido retinoico y su tratamiento es diferente a lo descrito. 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 idarrubicina. 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 etopósido. Hay que tener en cuenta que este tipo particular de leucemia se ha dividido para el tratamiento en grupos de riesgo y dependiendo del riesgo en que se encuentre cambian la intensidad y los medicamentos de la consolidación. En este tipo particular de LMA, si se considera necesario el uso de terapia de mantenimiento, se utiliza mercaptopurina oral diaria, con metotrexate oral semanal y ATRA por 15 días cada 3 meses. La duración del mantenimiento está en discusión pero parece estar entre 1 a 2 años (Ortega 2005).

NIVELES DE ATENCIÓN

La mayoría de los niños con cáncer al inicio son atendidos en centros básicos debido a que los síntomas de LMA se pueden confundir con otras enfermedades. Es frecuente que esta atención inicial esté a cargo del médico general o del pediatra quienes, luego de una revisión clínica general y unos exámenes de laboratorio anormales, remiten al niño a un centro de alta complejidad que cuente con una unidad de oncología pediátrica. Si luego de la evaluación en este sitio se descarta la sospecha de cáncer, el niño debe continuar manejo o seguimiento por pediatría. Pero, si se confirma la enfermedad maligna el paciente debe ser enviado a un centro especializado donde se cuente con especialistas en cáncer y un grupo multidisciplinario. Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora la pericia del oncólogo pediatra, los subespecialistas en cirugía pediátrica, radiooncólogos, especialistas en rehabilitación, especialistas en enfermería pediátrica, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurar que los pacientes reciban los tratamientos, cuidados médicos de apoyo y rehabilitación que les permita lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas (Instituto Nacional de Cáncer EEUU 2012). Los niños deben estar en el centro del diagnóstico hasta la finalización del tratamiento. La realidad actual es desafortunada, ya que el niño no tiene continuidad en una sola institución lo que conlleva en la mayoría de los casos a la aparición de eventos como abandono, recaída y muerte.

Las altas tasas de curación en países desarrollados y en algunos en desarrollo no se han podido reproducir en Colombia a pesar de contar con personal especializado, tecnología para el diagnóstico y los medicamentos necesarios para el tratamiento. Como determinantes de esta disparidad en la sobrevida se han identificado, entre otros, falta de acceso a los servicios

especializados por distancia territorial, falta de adherencia al tratamiento y centros sin capacidad de proveer atención integral.

OBJETIVOS:

Proveer una Guía de práctica clínica(GPC) basada en la evidencia que permita:

- Mejorar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global y la calidad de vida de los niños y adolescentes supervivientes de Leucemia Mieloide Aguda.
- Determinar 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 Mieloide Aguda.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado.
- Generar recomendaciones que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia.
- Propiciar la investigación en campos clínicos y económicos en Leucemia Mieloide Aguda en edad pediátrica.
- Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica y diagnóstico confirmado de Leucemia Mieloide Aguda.

ALCANCE:

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes, pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto en la salud y en las políticas de salud. Pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas. La guía está limitada al diagnóstico, tratamiento, seguimiento de la población diana.

La presente Guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes con LMA por parte del personal de salud especializado en oncología pediátrica, hematología pediátrica y oncohematología pediátrica, enfermería y personal involucrado en la rehabilitación de estos pacientes en los niveles de atención III y IV del SGSS. Al ser una Guía del Ministerio de la Protección Social, las recomendaciones generadas solo serán aplicables en escenarios con dependencia administrativa o normativa con esta entidad.

Aspectos clínicos centrales:

La Guía se referirá a métodos de diagnóstico, intervenciones de tratamiento usados para el diagnóstico, manejo, seguimiento, pronóstico y mejoramiento de la calidad de vida de pacientes con LMA y abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de primera línea:

- Factores de riesgo
- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Seguimiento

Se mencionará en la introducción los signos y síntomas clínicos que indican sospecha clínica.

No se abordaran aspectos del cuidado enfermería, situaciones inusuales, aspectos de provisión o como afecta la UPC (Unidad de pago por capitación).

POBLACION Y USUARIOS DIANA:

Esta Guía considerará los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica, incluye niños, niñas y adolescentes, pacientes de 0 a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de LMA en cualquier estadio de la enfermedad.
- Pacientes con sospecha de LMA.

No se contemplan de manera diferencial los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con Leucemia Mieloide aguda que se presente luego del tratamiento de otros tumores
- Pacientes con LMA asociada a Síndrome de Down, Anemia de Fanconi y otros síndromes hereditarios o genéticos asociados a Leucemia Mieloide Aguda.

DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS AGUDAS

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.

La estrategia AIEPI (Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las principales cinco causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral de la salud infantil, interviniendo en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, generando estrategias para su prevención y además promoviendo prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil.

La estrategia se ha expandido progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social se ha desarrollado el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEP. Después de una revisión de la literatura y consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” (AIEPI, 2011).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se encuentra en la lista de diagnósticos diferenciales por lo tanto la utilización de una herramienta de identificación de señales que indiquen adecuadamente una sospecha clínica es fundamental dentro de los procesos de remisión oportuna para confirmación de la leucemia y/o linfoma.

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).

Recomendaciones:

Se recomienda 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)

Grado de recomendación D

*El formato puede ser encontrado en el Anexo del presente documento.

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LEUCEMIAS AGUDAS

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.)

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de – o con fácil acceso a -- técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (AIEPI, 2011. *Nivel de evidencia 4*).

La estrategia AIEPI recomienda la realización de un hemograma para cuando se presenta fiebre sin causa conocida en los primeros niveles de atención. (AIEPI, 2011)

¿ CUALES SON LOS EXAMENES PARACLINICOS EN CASO DE SOSPECHA DIAGNOSTICA?

Tradicionalmente, los exámenes paraclínicos solicitados además de una historia clínica completa y un examen físico minucioso, son: hemograma, extendido de sangre periférico (revisado por el especialista), función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral : hepatitis B/C y VIH, serología lues?.(Lanzkowsky, 2001)

Recomendación:

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.

Grado de recomendación D

El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Buena practica

Se sugiere hemograma, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido urico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV

Grado de recomendación: D

La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente

Buena practica

SIGNOS Y SINTOMAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

RECOMENDACIONES:

Se sugiere evaluar por los siguiente signos y sintomas de leucemia mieloide agiad en poblacion 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).

Grado de recomendación: D

FACTORES DE RIESGO PARA LA OCURRENCIA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- **CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA OCURRENCIA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA?**

Factores ambientales

Introducción:

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. La mayor parte de los factores de riesgo identificados y estudiados han sido para la leucemia linfóide aguda. 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.

Evidencia clínica:

La evidencia identificó un meta análisis que incluyó 21 estudios para un total de 5108 pacientes con Leucemia Linfóide Aguda y 731 de Leucemia Mieloide Aguda, el estudio encontró una asociación entre el consumo materno de alcohol durante el embarazo y el desarrollo de leucemia mieloide aguda, OR de 1.56; IC 95% (1.13-2.15), especialmente en niños diagnosticados con LMA entre 0 y 4 años OR global de 2.68 IC 95% (1.85-3.89). (Latino-Martel, 2010. *Nivel de evidencia 2++*). En una revisión sistemática se revisaron 25 artículos de casos y controles y cohorte para un total de 66.725 pacientes menores de 18 años, publicada en el año 2008, no se encontró diferencias entre los pacientes con exposición y sin exposición a rayos X prenatal y postnatal y un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda $p > 0.05$. (Schulze, 2008. *Nivel de evidencia 2++*)

Susceptibilidad genética

Introducción:

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. Así como ciertos síndromes genéticos como la Trisomía 21, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, Agamaglobulinemia congénita, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Diamond-Blackfan, Síndrome de Shwachman-Diamond, Síndrome de Poland, Neurofibromatosis y la enfermedad de Kostmann. (Maligne 2009; Welte 2006; Maserati 2009)

Evidencia clínica:

La evidencia identificó un estudio de casos y controles en Francia, con 472 casos, que demostró que la historia familiar de cáncer hematopoyético en primer o segundo grado se asocia con un aumento en el riesgo de LMA OR 4.3 (IC 95% 1.4 -13). La historia familiar de cáncer en primer grado se asocia con LMA (OR: 4.7 (IC 95% 1.2 -18)). Los ORs para el incremento de historia de cáncer aumenta con el número de de parientes con cáncer OR 1.5 (IC 95% 1.1 - 2.0) para un pariente y OR de 2.3 (IC 95% 1.3 -3.8) para 2 parientes o más. Se identificaron asociaciones significativas entre leucemia infantil aguda e historia familiar de cáncer genital (OR: 2.7 IC 95% 1.2 - 5.8)) y con tumor cerebral se observó OR 10.7 (IC 95% 1.3 - 86) (Rippert, 2007. *Nivel de evidencia 2+*)

Factores clínicos

Introducción:

Los estudios realizados con respecto a factores de riesgo clínicos que pueden favorecer el desarrollo de leucemia en la infancia incluyen un peso mayor a 4000 gramos al nacer. El peso al nacer está determinado por un conjunto de rasgos genéticos y exposiciones que ocurren en el medio ambiente intrauterino (Petridou, 1996). Un mecanismo biológico propuesto para el desarrollo de leucemia se relaciona con la interacción de factores de crecimiento y su estímulo de los progenitores hematopoyéticos. (Macmahon, 1962). Estos y otros factores de crecimiento pueden ser necesarios para la iniciación o promoción de la transformación maligna en algunos pacientes.

Evidencia clínica:

Un meta-análisis publicado en el año 2010 donde se incluyeron 1832 casos de LMA, se encontró que un peso mayor al esperado para la edad gestacional aumenta el riesgo para el desarrollo de leucemias, con una OR de 1.35 (95% CI: 1.24-1.48). Para LMA este OR es de 1.40 (95% CI: 1.11-1.76) comparado con haber tenido peso normal al nacer. Por cada 1000 g de aumento de peso al nacer, el OR para las leucemias en general fue 1.18 (95% CI: 1.13-1.23). (Caughey, 2010. *Nivel de evidencia 2++*)

En un meta análisis donde se incluyeron 963 pacientes con diagnóstico de LMA, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre peso de 4.000 g o más al nacer y la ocurrencia de LMA (OR = 1.27; IC 95%: 0.73 a 2.20). (Hjalgrim, 2003. *Nivel de evidencia 2++*). En otro

estudio de casos y controles realizado no se encontró asociación entre el peso al nacer clasificado como grande para la edad gestacional (peso mayor o igual a 4000 g) o peso normal para la edad gestacional (peso entre 2500 y 4000 g) y una mayor ocurrencia de LMA, OR: 0.82 (IC 95% 0.60-1.12). En este estudio se encontró un mayor riesgo para madres mayores de 35 años, OR de 2.18; (IC 95% 1.43-3.32) (Sprehe, 2010. *Nivel de evidencia 2+*)

En un meta-análisis de 14 estudios de casos y controles, se comparó los pacientes que recibieron lactancia materna por un período menor a 6 meses y aquellos que recibieron lactancia materna por más de 6 meses y el desarrollo de LMA, encontrándose un efecto protector entre lactancia de mas de 6 meses y riesgo de LMA con un OR de 0.85; (IC 95% 0.73-0.98). (Kwan, 2004. *Nivel de evidencia 2++*). Por el contrario en un meta-análisis realizado por Martin RM et al publicado en el año 2005, donde se incluyeron 26 artículos no se encontró asociación entre lactancia materna y el desarrollo de leucemia mieloide aguda, OR de 0.88 (IC 95% 0.76-1.02) (Martin, 2005. *Nivel de evidencia 2++*).

RECOMENDACION

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 la recomendación: B

Se sugiere interrogar por la historia familiar de cáncer, especialmente si es de origen hematopoyetico durante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LMA.

Grado de recomendación: C

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.

Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

Presumiendo que las diferencias biológicas entre los diferentes subtipos de las LMA reflejen factores etiológicos propios para cada una, se debe intentar orientar la investigación epidemiológica en este sentido. Tratando de detectar asociaciones de factores de riesgo con subtipos específicos de la enfermedad.

DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Introducción:

El examen inicial debe ser el cuadro hemático con extendido de sangre periférica, aunque no siempre se evidencian los blastos en periferia (10% de los pacientes aproximadamente), se pueden observar alteraciones en las líneas celulares como anemia, trombocitopenia, leucocitosis. Otros exámenes como pruebas de coagulación PT-PTT-fibrinogeno y productos de degradación del fibrinógeno son encontrados alterados solo en el 5% de los casos, especialmente relacionados a coagulación intravascular diseminada como en el caso de la LMA M3. (Chin Hon Pui- Childhood Leukemias)

CUALES SON LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA CONFIRMACION DE CASOS DE LMA EN POBLACION PEDIATRICA

Evidencia clínica

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. Para confirmar el diagnóstico se toma una muestra de médula ósea (el sitio donde se producen las células de la sangre) a través de una aspiración y se analiza la arquitectura, celularidad, y la diferenciación celular. Para un diagnóstico de LMA se requiere un conteo de $> 20\%$ de blastos. El porcentaje de blastos y la evaluación del grado de maduración y de anormalidades 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. (Dohner, 2010)

El paciente es programado previa valoración por anestesia para realizar el estudio de médula ósea (aspirado y/o biopsia para coloración y lectura por hematología especial y patología, morfología, citoquímica/histoquímica (en caso de biopsia), inmunofenotipo, citogenética, y molecular), estudios del líquido cefalorraquídeo, citoquímico/citológico por citospin. (NNC Clinical guidelines oncology 2011) El sitio preferido en niños es la cresta ilíaca posterior, en

menores de 3 meses, la tuberosidad tibial es el sitio preferido. En un 80 a 90% de los casos se puede determinar el linaje mieloide con el estudio de la morfología, el otro 10 a 20% se logra con ayuda del inmunofenotipo.(NNC Clinical guidelines oncology 2011)

Una vez se tienen los resultados es muy importante que el grupo médico y paramédico se reúna con los padres y/o cuidadores para explicar los resultados, hablar sobre la enfermedad, detectar riesgo de abandono y recibir el apoyo necesario. Se responderán inquietudes, se firmará el consentimiento donde se autorice el tratamiento de manera integral, se entregará material informativo y se educará al familiar y paciente sobre los cuidados generales, alimentación, signos de alarma y complicaciones que lleven al paciente a consultar.

Los estudios de función hepática y renal, así como los electrolitos, deshidrogenasa láctica, ácido úrico son importantes para determinar el estado basal y cualquier alteración metabólica presente, la cual se debe corregir antes de iniciar el tratamiento (Ribeiro 2006)

RECOMENDACIONES POR CONSENSO DE EXPERTOS

RECOMENDACIONES DE TOMA Y MANIPULACION DE LA MUESTRA

- 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 y de biología molecular.
Recomendación: Fuerte a favor
- El estudio morfológico se hace 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 citogenética e inmunología y un tubo con heparina para muestra de 3mL para citogenética y cariotipo.
Recomendación: Fuerte a favor

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO LMA

- Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células, si no es posible realizar el mielograma realizar conteo a 200 células de 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
Recomendación: Fuerte a favor

CLASIFICACION DE RIESGO DE LMA

Introducción

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 anormalidades 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. Con el desarrollo de los métodos moleculares, la identificación de alteraciones genéticas recurrentes ha servido para depurar aún más los grupos con diferente comportamiento clínico. Sin embargo, esto es un proceso en desarrollo y los diferentes grupos colaborativos de estudio de leucemias han utilizado diferencias estratificaciones de riesgo para dirigir el tratamiento. (Schlenk 2008)

Leucemias con alteraciones del factor de unión nuclear (Core binding factor o CBF).

El factor de unión nuclear (CBF) es una proteína heterodimérica compuesta de subunidades alfa y beta. Este complejo transcripcional es indispensable para la hematopoyesis. Entre las anormalidades más estudiadas de este complejo transcripcional se encuentra la t(8;21), que se encuentra en más o menos el 15% de las LMAs. Se correlaciona con morfología FAB M2 con bastones de auer. Esta translocación produce una proteína quimérica que en vez de realizar activación transcripcional, se une a complejos co-represores conllevando a una acción inhibitoria. (Miyoshi, 1991) La inversión del cromosoma 16 (inv(16)(p13;q22)) o la menos frecuente t(16;16) (p13;q22), se asocia con alteraciones de la subunidad beta del CBF, y representa alrededor del 10% de todas las LMA. Las alteraciones del cromosoma 16 se encuentran más frecuentemente en las LMA con morfología FAB M4 variante eosinofílica. Produce una proteína quimérica que disminuye la actividad de este factor de transcripción. (LeBeau 1983; Larson 1986)

Evidencia clínica

En la cohorte de la Universidad de Chicago con 436 pacientes con LMA de novo y 63 con LMA secundarias a tratamiento, 37 presentaban rearrreglos del cromosoma 16 y 33 la variante M4 con eosinofilia. Este subgrupo de paciente presentó una sobrevida superior comparado con los otros pacientes con AML M4 sin eosinofilia ($P=0.01$) (Larson, 1986. Nivel de evidencia 2+). En un análisis del impacto de las alteraciones citogenéticas del estudio MRC-10 con 1612 pacientes, se encontró que 122 pacientes presentaron la t(8;21) y 57 pacientes inv(16). El grupo con t(8;21) presentó una probabilidad de entrar en 1-RC del 98% y una SG a 5 años de $69\% \pm 4.2$. El

grupo con inv(16) presentó una probabilidad de entrar en 1-RC del 88% y una SG a 5 años de $61\% \pm 6.5$. (Grimwade 1998; Nivel de evidencia 2++)

En un metanálisis utilizando datos primarios del grupo colaborativo Alemán en 392 pacientes con alteraciones del CBF (1993 a 2002) se encontró SG a 36 meses de 65% (IC95%: 58, 73) y 74% (IC95%: 68, 81) para la t(8;21) y la inv(16), respectivamente. El grupo con t(8;12) se comparó entre los que recibieron AutoTMO y los que recibieron únicamente Quimioterapia sin encontrarse diferencias en la SLR o SG ($p=0.22$). (Schlenk 2004, Nivel de evidencia 2++) En el estudio fase III CCG-2961 que incluyó 901 niños y adolescentes, 134 pacientes se clasificaron como de riesgo favorable por tener la t(8;21) o inv(16) o t(16;16), y sin otras alteraciones citogenéticas. La SLE a 5 años en este grupo fue del $61\% \pm 8$ y la SG a 5 años fue de $72\% \pm 8$. (Nivel de evidencia 2++). (Lange 2008)

En el estudio fase III CCG-2961 incluyó 901 niños y adolescentes, 134 pacientes se clasificaron como de riesgo favorable por tener la t(8;21) o inv(16) o t(16;16), y sin otras alteraciones citogenéticas. La SLE a 5 años en este grupo fue del $61\% \pm 8$ y la SG a 5 años fue de $72\% \pm 8$. No se pudo demostrar ventajas en la sobrevida en los pacientes con disponibilidad de donante en este grupo de riesgo (Lange 2008, Nivel de evidencia 2++)

Horan et al. combinaron datos de los estudios 8821 del POG, y los 2891, 2961 del CCG, y del UK-MRC-AML10. Incluyó 1373 niños, de los cuales 893 asignados a quimioterapia (Qx) únicamente y 480 a AloTMO además de Qx. Los pacientes se dividieron en 3 grupos de riesgo según sus hallazgos citogenéticos y porcentaje de blastos luego del primer ciclo de inducción; riesgo bajo si presentaban t(8;21) o inv(16). Riesgo alto si presentaban monosomía 5, monosomía 7, deleciones del 5q, anormalidades del 3q, y blastos $>15\%$ luego del primer ciclo de quimioterapia. Los niños con citogenética normal se clasificaron como riesgo intermedio. (Horan 2008. (Nivel de evidencia 1++)

El grupo del BFM reporta los resultados de pacientes con t(8;21) y con inv(16), de los AML-BFM-1998 y AML-BFM-2004, (1998 a 2009). Se compara las sobrevidas entre los protocolos según alteración genética. En el grupo con t(8;21), los pacientes que recibieron el ciclo tipo HAM como 2^{ndo} ciclo de inducción presentaron una SLE a 5 años del $84\% \pm 4$ vs $59\% \pm 7$ en los que no lo recibieron ($P=0.001$). Para los pacientes con inv(16) la SLE a 5 años para el grupo que recibió el 2^{ndo} ciclo de inducción con HAM contra los que no lo recibieron fue de $75\% \pm 7$ vs $71\% \pm 9$ ($P=0.95$), respectivamente. Al hacer el análisis multivariado el HR para t(8;21) fue de 2.83 (IC95%: 1.33, 6.02) para el grupo sin el ciclo HAM ya mencionado. (Creutzig 2011. Nivel de evidencia 2++)

LMA con anormalidades citogenéticas detectadas

Introduccion

La identificación de anormalidades citogenéticas en el cariotipo es uno de los factores más importantes en el pronóstico de respuesta al tratamiento en las LMAs, tanto en adultos como en niños y así lo ha reconocido la OMS, incluyendo las alteraciones citogenéticas en su nueva clasificación de las neoplasias hematológicas y linfoides. Por tanto el estudio citogenética ha sido ampliamente incorporado en los protocolos de estudio de LMA para dirigir el tratamiento acorde al riesgo. (Arber 2008)

Evidencia clínica

En un análisis de los resultados de citogenética y su valor pronóstico utilizando los 5876 pacientes de 16 a 59 años reclutados en los protocolos del MRC (AML10, AML12 y AML15) (1998 a 2009) se ratifica el pronóstico favorable de las LMAs con alteraciones CBF. Los pacientes que en el cariotipo de las células leucémicas presentaban >3 anormalidades (102 casos) cromosómicas presentaron una sobrevida global a 10 años de 18%, con un HR de 1.58 (IC95%: 1.29, 1.94) al compararlos con los que presentaban de 0 a 3 anormalidades (n=3194, sobrevida a 10 años 37%). Los HR obtenidas del análisis multivariado fueron; -5 HR= 1.82 (IC95%: 1.34, 2.48), del(5q)/add(5q) HR= 1.73 (IC95%: 1.37, 2.19), inv(3) HR= 2.52 (IC95%: 1.76, 3.62), abn(3q) HR= 1.85 (IC95%: 1.38, 2.48), -7 HR= 1.51 (IC95%: 1.22, 1.88), t(10;11) 2.62 (IC95%: 1.59, 4.29), +8 HR= 1.33 (IC95%: 1.12, 1.57), abn(17p) HR= 1.63 (IC95%: 1.21, 2.20), -17 HR=1.58 (IC95%: 1.15, 2.17), t(6;11) HR=2.25 (IC95%: 1.26, 4.03), add(7q)/del(7q) HR=1.34 (IC95%: 1.05, 1.72), t(11q23) (excluyendo la t(9,11) y la t(11;19) HR= 1.55 (IC95%: 1.06, 2.28), t(9;22) HR =1.64 (IC95%: 1.04-2.56). (*Grimwade 2010*. Nivel de evidencia 2++)

Se hace un análisis enfocado en el grupo de 729 niños (0 a 16 años) reclutados en el MRC-AML10 (1988 a 1995) y en el AML12 ((1994 a 2002). La SG a 10 años del grupo con cariotipo normal (n=156) fue de 58%. La SG del grupo con t(8;21) fue de 80% (HR multivariado: 0.35 IC95%: 0.18, 0.66) y para el grupo con inv(16) fue de 81% (HR multivariado: 0.28 IC95%: 0.11, 0.71). Como anormalidades de pronóstico adverso se encontraron las anormalidades del cromosoma 12 (SG a 10 años 35%), t(6;9) (SG a 10 años 50%), anormalidades del cromosoma 5 brazo largo (SG a 10 años 27%), monosomía 7 (SG a 10 años 32%), y t(9;22) (solo 4 pacientes de los cuales 3 había muerto en los primeros 15 meses del diagnóstico). Cuando analizaron por complejidad del cariotipo, 3, 4 o 5 y más anormalidades cromosómicas, no se encontró efecto de esta variable en la sobrevida. La morfología FAB M6 y M7 no influyó en la sobrevida de los pacientes. De estos datos se clasifican; riesgo favorable (n=129) t(8;21) y la inv(16) con SG a 10 años de 80%, riesgo desfavorable (n=72) anormalidades del cromosoma 12, monosomía 7, anormalidades del cromosoma 5 brazo largo, t(6;9) y la t(9;22) con SG a 10 años del 36%. El resto de pacientes como riesgo intermedio (n=432) con SG a 10 años de 56%. (Harrison 2010. Nivel de evidencia 2+)

En el estudio previamente referenciado de los resultados citogenéticos de los pacientes reclutados en el MRC-10 se describen como de mal pronóstico monosomía 5 con una sobrevida a 5 años del 4%, la del(5q) con una sobrevida a 5 años 11%, la abn(3q) sobrevida 12%, monosomía 7 con 10%, y tener cariotipo complejo (en este estudio se consideró como

complejo si existían al menos 5 alteraciones citogenéticas no relacionadas) 21%. Los pacientes con citogenética normal (no alteraciones en el cariotipo) presentaron una sobrevida a 5 años de $42\% \pm 1.9$. Cuando se hace el análisis tomando solamente los niños menores de 15 años ($n=340$), la sobrevida a 3 años según grupo de riesgo fue; favorable $78\% \pm 4.4$, intermedio $55\% \pm 3.4$, adverso $42\% \pm 8.2$. (Grimwade, 1998. Nivel de evidencia 2++).

LMA con citogenética aparentemente normal

Mutación del gen NPM1 y la duplicación interna en serie del gen FLT3

Introducción

El gen de la nucleofosmina (NPM1) codifica una proteína que tiene función de proteína chaperona. Esta proteína contribuye en diferentes procesos celulares básicos, como es la síntesis de ribosomas, prevenir la agregación de proteínas en el nucleolo, y la regulación de la duplicación del centrómero. Mutaciones del exon 12 de este gen (NPM1) ocurren en alrededor del 25-35% de las LMA del adulto. En adultos con LMA, la NPMc se ha asociado a cariotipo normal, duplicaciones internas en serie del FLT3 (ITD-FLT3), y altas probabilidad IRC y buena SG a largo plazo. (Cordell 1999)

Evidencia clínica

Utilizando las muestras de médula ósea del estudio POG-9421, se evaluó el impacto pronóstico de la presencia de la mutación del gen NPM1. El ECA-9421 reclutó 295 pacientes <21 años. De estos 7.8% presentaron una NPMc+, y el 74% de este grupo positivo presentaba una citogenética sin alteraciones. Por otro lado de los pacientes con citogenética sin alteraciones, los NPMc+ representaron el 20%. No se encontró la mutación del NPMc+ en los 71 pacientes menores de 3 años. La mutación fue más frecuente en niñas que en niños (11% vs 4%, $P=0.029$). La SLE a 5 años en el grupo con NPMc+ ($n=23$) fue de $50\% \pm 11$ comparado con NPMc- ($n=272$) que fue de $33\% \pm 3$, con un HR 0.67 (IC95%: 0.43, 1.2). Sin embargo la SG fue similar para los dos grupos, NPMc+ $55\% \pm 11$ vs NPM 49% ± 3 (HR 0.8 IC95%: 0.45, 1.46). En este mismo estudio se encontró en un 19% una ITD-FLT3. Un 3.5% del total de las muestras presentaron tanto NPMc+ como ITD-FLT+. Solo el 6% de los menores de 3 años tenían ITD-FLT3. La SLE a 5 años en niños con LMA e ITD-FLT3+ fue de $21\% \pm 6$ vs $37\% \pm 3$ para los que no tenían esta alteración, estimándose un HR de 1.74 (IC95%: 1.29, 3.02). La SG a 5 años en los ITD-FLT3+ fue de $32\% \pm 6$ contra $54\% \pm 3$ para un HR 1.86 (IC95%: 1.29, 3.02). Los pacientes con NPMc+ y ITD-FLT negativa ($n=13$) presentaron SG a 5 años de $77\% \pm 12$ comparado con el resto que fue de $51\% \pm 4$, $P=0.106$. (Brown, 2007. Nivel de evidencia 2++).

Mutaciones del gen EVI1

Extremadamente raro encontrarlo en las LMAs pediátricas.

Mutaciones del gen CEBPA

Aunque hay evidencia sugestiva de que estas confieren un pronóstico favorable en adultos, la evidencia en niños es escasa no pudiéndose dar una recomendación al respecto.

Mutaciones del gen WT1,

La sobreexpresión en los blastos leucémico del gen WT1 se ha asociado a malos resultados en adultos, en niños es más incierto. Además la estandarización de esta medición por PCR cuantitativa ha sido problemática y en este momento no se puede considerar una prueba de rutina.

Mutaciones de tirosina cinasa, de los genes de la Isocitrato Deshidrogenada 1 y 2, del gen de la ADN metil-transferasa 3, y del gen RAS

Todavía son pocos los estudios en niños para aclarar el papel de este como factor pronóstico.

Costo-efectividad de las pruebas para estratificación del riesgo comparadas con no hacerlas, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes diagnosticados con LMA.

Dado que el trasplante es costo-efectivo en riesgo alto e intermedio, se estudió el efecto de realizar las pruebas de estratificación de riesgo a todos los pacientes, incluyendo aquellos que resultan ser de riesgo bajo y en consecuencia no reciben trasplante. El árbol de decisión tiene como desenlace los AVG desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, incluyendo todos los costos directos. La información sobre los medicamentos se obtuvo del SIMED 2008 y el valor de los procedimientos fue calculado ajustando las Tarifas ISS 2001 + 30%. Todos los costos se expresaron en pesos colombianos de 2010. No se aplicó tasa de descuento pues los costos tienen lugar durante el primer año. El umbral de costo-efectividad fue tres veces el PIB per cápita de 2010 y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos sobre las variables que más influyen en la razón de costo-efectividad incremental.

RESULTADOS: Al adicionar el costo de realizar las pruebas de estratificación del riesgo a todos los pacientes (incluyendo aquellos que dada su estratificación de riesgo no reciben trasplante), el trasplante con progenitores hematopoyéticos, arroja una razón de costo-efectividad incremental frente a los ciclos de quimioterapia de consolidación de \$8.559.944, que al ser inferior al PIB per cápita de 2010, \$12.047.418, permite que se le considere costo-efectivo y en consecuencia también a las pruebas para estratificación del riesgo. Estos resultados son sensibles ante cambios en la probabilidad de recaída de cada alternativa, de sobrevida a las complicaciones asociadas al trasplante y de sobrevida al trasplante, así como al costo total del trasplante. Por su parte, el análisis probabilístico con 10.000 simulaciones reveló que las pruebas para estratificar el riesgo tienen el 74% de probabilidad de ser costo-efectivas.

CONCLUSIONES: En el sistema de salud colombiano las pruebas para estratificar el riesgo en pacientes diagnosticados con LMA, con el fin de identificar los pacientes que deben ser llevados a trasplante, son costo-efectivas.

Recomendaciones

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 < 15 años:

1. **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.
2. **Riesgo intermedio:** Los pacientes no clasificados como favorables o desfavorables.
3. **Riesgo desfavorable:** Las leucemias que tienen anormalidades del cromosoma 12, monosomía 7, anormalidades del brazo largo del cromosoma 5, t(6;9) y la t(9;22) y pacientes que tienen 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 adolescentes (16-21 años) utilizar la clasificación de riesgo utilizada para adultos

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:

- Anormalidades (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 anormalidades no relacionadas

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.

Grado de recomendación B

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 >1000, plaquetas >100000 y <5% de blastos en el mielograma.

Buena Practica

TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO

Introducción

Las LMAs en <15 años representan el 4.7% de todos los cánceres infantiles (*Kaatsch, 2010*). En este sentido, lograr suficiente número de pacientes para realizar ECAs reviste gran dificultad. Por tanto las bases del tratamiento de estas enfermedades en este grupo de edad ha sido el extrapolar evidencia de ensayos clínicos de adultos <60 años de edad. Gran parte de los progresos en la sobrevida de estos niños ha dependido de esta estrategia. También hay evidencia, aunque limitada, que las anormalidades citogenéticas (e indirectamente biológicas) de estas enfermedades es similar en el espectro comprendido de los 0 a los 54 años de edad, tal vez con un poco más (20%) de alteraciones citogenéticas de pronóstico favorable en los menores de 15 años. (*Grimwade 1998*). En la comparación de los ECAs pediátricos (BFM 93/98) con los de adultos AMLCG 92/99 y AMLSG HD93/98A reportan que las características biológicas varían de forma importante en <2 años cuando se comparó con el resto del grupo (2 a 30 años)(*Creutzig, 2008*).

En la década de 70s la SG a 5 años en EEUU para este grupo de enfermedades era de alrededor del 19% (*Horner, SEER 2009*), ahora ésta es alrededor del 60% (*SEER 1975-2006*), con algunos grupos alcanzando sobrevidas del 71% (*Rubnitz, 2010*). La mayor parte de esta mejoría en la sobrevida ha dependido de entender los factores pronósticos y según esto poder dirigir una quimioterapia efectiva. En el momento actual se considera que el tratamiento debe tener una fase inicial llamada inducción con el fin de reducir al máximo la carga tumoral llegando al estado de 1RC. Un nuevo concepto ha surgido en los últimos años que es el de remisión inmunológica; esto es la medición de la enfermedad por medio de marcadores inmunológicos que se miden luego por citometría de flujo. Para LMA se considera como remisión inmunológica si en la muestra de médula ósea se detectan <0.1% (*Rubnitz, 2010*).

Sin embargo alcanzar el estado de remisión completa no conduce a sobrevidas a largo plazo en estas enfermedades (*Carey, 1975; Ellison, 1968*) por tanto una vez alcanzado el estado de 1RC se hace necesario dar tratamiento post-remisión (fase de consolidación). El tratamiento post-remisión debe ser dirigido según una estratificación de riesgo dada por los factores biológicos/clínicos al diagnóstico y de la respuesta de la enfermedad a la inducción. Es usual dividir estos pacientes en 2 o 3 categorías para determinar la estrategia de tratamiento de consolidación. Entre estas estrategias se encuentra el trasplante de médula ósea de donante tanto emparentado como no emparentado, dado que tiene un fuerte efecto contra las LMAs, en parte por la mieloablación utilizada como por el efecto de inmunológico del injerto contra la leucemia (*Neudorf, 2004, Hsu, 2005; Cooley, 2009*).

Luego de completar la fase de consolidación, se discute si es necesario continuar tratamiento de mantenimiento de forma similar al tratamiento de las leucemias linfoides.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Introducción

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 antraciclinas (usualmente la Daunorubicina). La combinación de estos dos medicamentos se considera como la base del tratamiento de inducción de las LMA “de novo”, no promielocítica. La probabilidad de entrar en 1RC con monoterapia de Citarabina (dosis graduales de 10 mg/m² a 100 mg/m²) varió del 25% a 40% según lo reportado en las series del grupo colaborativo de leucemia aguda B (Estudios ALB 6503, ALB 6606) (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. La mortalidad durante la terapia de inducción también fueron menores en el régimen de 7+3 (23%) vs “5+2” (32%). (Rai, 1981). En el MRC-9 se comparó el “5+1” con Tioguanina (DAT/1+5) contra Citarabina de 10 días (DAT/10+3). La supervivencia libre de recaída a 5 años (28% v 23%; P = 0.05) y la SG (23% v 18%; P < 0.05) fue superior para DAT/10+3. (Rees, 1996)

El ECA CALGB 7921, se compararon 241 pacientes con 10 días de Citarabina (“10+3”) contra 7 días de Citarabina (“7+3”); la probabilidad de 1RC fue 57.3% vs 52.6%, P=0.6. No se encontró mayor toxicidad en el grupo de dosis más prolongadas. (Preisler, 1987). En un estudio posterior el CALGB 8321 (1982 a 1986) se comparó aleatoriamente el uso de Citarabina a 100 mg/m²/dosis contra 200 mg/m²/dosis (por 7 días) en inducción. Se logró una 1RC en 64% vs 58% (200 vs 100). Se encontró una mortalidad asociada al tratamiento de 21% (200mg) vs 13% (100mg) P=0.054. Encuentran una mejor SG para los <60 años en el grupo de 200mg (P=0.05). (Dillman, 1991). Entre las comparaciones aleatorias realizadas por el estudio MRC12 se asignaron 597 sujetos a recibir inducción con Citarabina a 200mg/m² c/12horas infusión continua por 10 días (4000mg/m²/dosis total) comparado con 596 pacientes con Citarabina (2000mg/m²/dosis total) infusión continua por 10 días, además de Daunorubicina y Tioguanina. La probabilidad de 1RC fue 84% vs 85% (incluyendo el grupo de remisión completa que persisten en aplasia (16%), mortalidad en remisión completa a 8 años de 21% vs 23%, y supervivencia a 8 años de 31% vs 32%(Burnett, 2009).

EFFECTIVIDAD DE UN TERCER (O MÁS) MEDICAMENTOS EN EL ESQUEMA DE INDUCCIÓN

Introducción

Algunos grupos de tratamiento han explorado el uso de un tercer medicamento en la inducción convencional, intentando mejorar las probabilidades de llegar a 1RC, produciendo una citoreducción más profunda y disminuyendo la selección de clones resistentes. La mayor parte de los ECA realizados han sido en población adulta y los ECAs para esta pregunta de investigación en < 15 años son escasos.

Evidencia clínica:

Adicionar Etoposido como tercer medicamento en inducción:

En el ECA del Grupo Australiano se comparó el uso o no de Etoposido como tercer medicamento en dos ciclos de inducción. En este estudio se encontró que la probabilidad de entrar en remisión completa fue similar (59% vs 56%, $P=0.7$). En el análisis de los <30 años la probabilidad de 1RC fue de 81% vs 67% (Etoposido vs No Etoposido) ($P=0.3$). La duración de la 1RC fue de 18 meses vs 12 meses grupos de Etoposido vs No Etoposido ($P=0.01$). La mediana de tiempo de supervivencia del grupo con Etoposido fue de 13 meses comparado con 9 meses del otro grupo ($P=0.4$). El grupo que recibió Etoposido presentó más frecuentemente diarrea como efecto adverso. (Bishop, 1990) En el estudio CALGB 84 de LMA con citogenética normal, se comparó en inducción el añadir dosis escalonadas de daunorubicina y etoposido con citarabina (ADE) (con o sin el uso del PSC-833, ADEP) comparado con el uso del esquema estándar de citarabina con daunorubicina (AD). Este estudio contó con el análisis de las cohortes de pacientes reclutados en los protocolos de tratamiento 8221, 8225, 9022, y 9621. La probabilidad de entrar en 1RC fue de 82% vs 73% para ADE/ADEP vs AD, $P=0.04$. Los pacientes ≤ 45 años mostraron un OR para lograr la 1RC de 2.33 (IC 95%: 1.19, 4.55) a favor del uso de etoposido. No se encontró diferencias significativas en la supervivencia global entre los tres grupos de tratamiento. (Farag 2005). En el MRC 15 AML se realizan varias aleatorizaciones tanto en inducción como en consolidación. Una de ellas era comparar 994 pacientes para recibir el 10 días de Citarabina, Daunorubicina considerados por ellos como el grupo de referencia (DA), contra 988 pacientes con DA y Etoposido (ADE). Entraron en 1RC del grupo ADE del 80% vs 76% del DA ($P=0.03$) para un OR 1.27 (IC95%: 1.03, 1.58). Una mortalidad en inducción (primeros 30 días) del 5% (ADE) vs 6% (DA). Una SG a 5 años de 39% (ADE) vs 42% (DA) con un HR 1.03 (IC95%: 0.90, 1.18). (Burnett 2009)

Adicionar Tioguanina como tercer medicamento en inducción:

La Tioguanina tiene un claro efecto anti-leucémico y como monoterapia puede llevar al 10-15% de los pacientes a 1RC. En el ensayo clínico de Carey et al. 1975, la combinación de Citarabina con Tioguanina fue superior en lograr remisión completa que la monoterapia con Citarabina (36% vs 14%). (Carey 1975). El estudio CALGB 7921 comparó el añadir Tioguanina a un esquema de inducción estándar 7+3 (esquema TAD). La probabilidad de entrar en remisión

completa para el esquema TAD fue de 56.9% comparado con 7+3 que fue de 52.6%, $P=0.6$. (Preisler, 1987) El análisis de la población infantil del estudio MRC 10 compara el uso de 2 ciclos de inducción con Citarabina, Daunorubicina y Tioguanina (brazo considerado estándar, DAT) contra Citarabina, Daunorubicina y Etoposido (ADE). No se encontró diferencias en la probabilidad de entrar en remisión completa (93% vs 89.5%, $P=0.3$), con casi el doble de muertes en primera remisión completa con el ADE pero la diferencia no fue significativa (12.8% vs 7.8%, $P=0.2$). No se encontró diferencia entre ambos grupos en las sobrevivida libre de evento, libre de enfermedad o global a 7 años. (Stevens, 1998).

Adicionar un análogo de nucleosido de purinas (Fludarabina o Cladribine) como tercer medicamento en inducción:

En estudios preclínicos y clínicos fase I y II se ha identificado que los análogos de los nucleosidos de purinas son sinérgicos contra LMA cuando se utilizan con la Citarabina, debido a que aumentan las concentraciones de Ara-C trifosfato, que es el metabolito activo de la Citarabina (Robak, 2003).

El estudio MRC15 evaluó el uso en la inducción del esquema llamado FLAG-Ida. Este esquema consiste en Fludarabina, Citarabina, G-CSF e Idarubicina. La probabilidad de entrar en 1RC fue de 84% (FLAG-ida) vs 81% (ADE) ($P=0.3$) la mortalidad en inducción fue igual (6% para ambos grupos). La SLE fue de 48% (FLAG-Ida) vs 37% (ADE), para un HR 0.82 (IC95%: 0.69, 0.96). La SG a 5 años fue de 46% (FLAG-Ida) vs 41% (ADE) para un HR 0.95 (IC95%: 0.82, 1.11). (Burnett 2009). En el estudio AML-97 se comparó un primer ciclo de inducción utilizando infusión continua de Citarabina y 5 infusiones diarias de 30 minutos de cladribine los cuales se inician 24 horas después de la infusión de Citarabina (grupo B) contra infusiones cortas de Citarabina (2 horas) (grupo A) a igual dosis con Cladribine, 24 horas después de la primera infusión de Citarabina. Se logró una 1RC después del segundo ciclo de Quimioterapia del grupo A (76%) contra el B (96%) ($P=0.008$). El grado 3/4 de toxicidad fue de 76% y 96% para el brazo A y B respectivamente ($P=0.01$). (Rubitz, 2009).

Adicionar ATRA

Se ha explorado el uso de ATRA como parte del tratamiento de estas enfermedades pero no se ha encontrado ningún beneficio fuera del contexto de la Leucemia Promielocítica. (Burnett, 2009.)

Adicionar Anticuerpo monoclonal anti-CD33 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO)

En el estudio MRC AML 15 (2002 a 2006) se aleatorizaron a recibir GO en la inducción y nuevamente en la consolidación. En general el uso de este medicamento se reportó como bien tolerado. No se encontraron diferencias en la probabilidad de entrar en remisión completa (82% vs 83%), en la mortalidad a 30 días (11% vs 10%), o en la SG a 5 años (43% vs 41%). En un

análisis predeterminado basado en las anomalías citogenéticas, el grupo considerado como de bajo riesgo se encontró un OR de mortalidad de 0.32 (IC95%: 0.18, 0.59) favorable al grupo que recibió GO. El grupo de riesgo intermedio con un OR de 0.86 (IC95%: 0.70, 1.07) y el grupo de alto riesgo OR de 1.17 (IC95%: 0.82, 1.68). (Burnett, 2011).

En el estudio multicéntrico pediátrico AML02 se añadió al segundo ciclo de inducción GO si había enfermedad residual mínima $\geq 1\%$. En total 30 pacientes recibieron la combinación ADE+GO, y 17 lo recibieron en consolidación. La respuesta a esta combinación de medicamentos se midió utilizando ERM, 27 de 29 pacientes evaluables presentaron disminución del EMR, de los cuales 13 lograron negativizar la EMR. (Rubnitz, 2010.)

Comentarios:

En la reunión de consenso de expertos se presentó en consideración el uso de este medicamento en la inducción y consolidación de niños y adolescentes. Se consideró que a pesar de que la evidencia es de buena calidad hacen falta más estudios para recomendar su uso de rutina en estos pacientes.

Adicionar 5 medicamentos (DCTER) como tercer medicamento en inducción:

El grupo de tratamiento de niños con Cáncer de EEUU (Children's Cancer Group) realizó un ECA (CCG-213) en 591 niños (1986-89) comparando una inducción de 5 medicamentos (DCTER) contra el estándar "7+3": La probabilidad de entrar en remisión completa fue de 76% (DCTER) vs 79% (7+3), no significativa, tampoco se encontraron diferencias de supervivencia entre los dos grupos. En este estudio también se comparó el uso o no de terapia de mantenimiento la cual tampoco mostró beneficio. (Wells) El CCG realiza un ECA (CCG-2961) donde incorporan 3 nuevos agentes al tratamiento de niños con LMA. Estos agentes fueron Idarubicina, Fludarabina e interleucina-2. Se incluyeron 901 pacientes <21 años. La supervivencia 5 años posterior a la remisión fue de 59.5% vs 56.6% (P=0.6) para el uso de los tres agentes comparado con el estándar utilizado por este grupo que es el DCTER. (Lange 2008)

Comparación de diferentes antraciclinas en la inducción

- **Idarubicina**

En varios estudios en población adulta (pero menores de 60 años) al comparar Idarubicina a dosis de 10 a 12 mg/m²/día (x 3 días) con daunorubicina a 45 a 60 mg/m²/día (x 3 días) en inducción, la introducción de Idarubicina ha mostrado mayor probabilidad (62% vs 53% P=0.002) de entrar en remisión completa, con un 4% de exceso de muertes y una probabilidad de supervivencia global a 5 años de 13% vs 9% P=0.03. (AML Collaborative group. *British Journal of Haematology* 1998; 101: 100-109). El ECA BFM-93 se diseñó con dos objetivos generales; el primero era comparar la eficacia y toxicidad del uso de Idarubicina en los regímenes de inducción de LMA pediátricas. El segundo fue el de mejorar los resultados clínicos en el

subgrupo de alto riesgo utilizando dosis altas de citarabina con mitoxantrona (HAM) durante la terapia de consolidación. La SG y SLE fue similar en ambos grupos aleatorizados. La probabilidad de infecciones grado 1 y 2 fue mayor (69%) con idarubicina comparado con daunorubicina (61%) $P=0.01$. También fue mayor el tiempo de neutropenia. (Creutzig 2001)

En el estudio piloto 2944 del CCG se intenta reemplazar la Daunorubicina por Idarubicina en una proporción de 4:1, en los 2 ciclos de inducción. Luego de reclutar 65 pacientes se enmienda el estudio por excesiva toxicidad, reemplazando en el segundo ciclo la Idarubicina por Daunorubicina. (Lange 2004)

- **Mitoxantrona**

En el ECA MRC12 una de las aleatorizaciones realizadas fue la de comparar el uso de Mitoxantrona contra Daunorubicina (además de Citarabina y Etoposido). En esta comparación se incluyeron 1658 pacientes, la probabilidad de entrar en remisión completa fue de 78% para ambos grupos. La sobrevida libre de recaída a 8 años fue de 43% (grupo mitoxantrona) vs 37% para un HR de 0.89 (IC95%: 0.78, 1.02). La mortalidad en remisión completa a 8 años fue de 17% vs 14% OR 1.28 (IC95%: 0.96, 1.71). La sobrevida a 8 años 42% vs 39%, HR 0.96 (IC95%: 0.85, 1.09). La toxicidad está dada por la mortalidad en remisión completa a 8 años (Burnett, 2009)

- **Doxorubicina**

El estudio CALGB 7721 comparó el uso de Doxorubicina con Daunorubicina mostrando eficacia comparable y mayor toxicidad para la Doxorubicina. La Doxorubicina fue utilizada inicialmente por el grupo Holandes en su protocolo AML-82 con una frecuencia de remisión completa de 67% y con alta frecuencia de muertes en inducción del 27%; este protocolo fue luego cambiado basado en el esquema BFM que utiliza Daunorubicina (protocolo AML-87). (Kardos, 2005)

Dosis aumentadas de Daunorubicina

En el ECA de intensificación de Daunorubicina se comparó en 657 adultos con LMA de novo el uso de una inducción con 90mg/m²/dosisx3 contra una dosis “estándar” de 45mg/m²/dosisx3 ambos con Citarabina 100 mg/m²/dosis (infusión iv de 24 horas). Del grupo de dosis estándar tuvieron RC 57.3% (IC95%: 51.5, 63.1) y del grupo de dosis alta 70.6% (IC 95%:65.0, 75.8). No se encontraron diferencias en cuanto a muertes tóxicas. La mediana de sobrevida global fue de 15.7 meses para el grupo de dosis estándar y 23.7 meses para el grupo de alta dosis ($P=0.003$). (Fernandez 2009) El JALSGAML201 comparó en 1057 pacientes el uso de Daunorubicina (50 mg/m²/dia por 5 días) contra idarubicina (12 mg/m² dia por 3 days) en combinación de citarabina 100 mg/m² en infusión continua diaria por 7 días como terapia de inducción. La probabilidad de entrar en remisión completa fue similar entre ambos grupos (77.5% vs 78.2%). La SG a 5 años fue igual para los dos grupos (48% vs 48%), lo mismo que la SLE (41% vs 41%). (Shigeki 2011)

Efectividad de dosis altas de Citarabina en inducción:

Una revisión sistemática sobre el uso de dosis altas de citarabina en inducción. Se basaron en 3 ensayos clínicos aleatorizados, el del grupo Australiano de estudio de leucemia (ALSG), del grupo del Suroeste de oncología (SWOG) y del grupo cooperativo Alemán (AMLCG). En total se analizaron 686 pacientes asignados a dosis altas de Citarabina y 1005 a dosis estándar. El RR de entrar en remisión completa fue de 1.00 (IC95%: 0.91, 1.12) entre alta vs estándar. Sin embargo los datos de sobrevida mostraron heterogeneidad. Cuando se analizó la diferencia ponderada promedio para la sobrevida a 4 años 6.21 (IC95%: 2.70, 9.72; $P=0.0005$). La toxicidad neurológica fue mayor en los pacientes del grupo con altas dosis de citarabina. (Kern 2006)

El estudio cooperativo de los grupos Holandes-Belga (HOVON) y Suizo (SAKK) realizado en pacientes entre los 18 y 60 años de edad, los cuales se asignaron a recibir un esquema de inducción (Grupo A) que consistía en un primer ciclo con dosis "estándar" de Citarabina (200 mg/m²/día infusión continua de 24 horas por 7 días) seguido de un segundo ciclo con dosis de Citarabina de 1000 mg/m²/día en infusión de 3 horas c/12horas. El otro grupo (Grupo B) se asignaron a recibir un primer ciclo con Citarabina a 1000 mg/m²/día en infusión de 3 horas c/12horas y luego un segundo ciclo con 2000 mg/m²/día en infusión de 3 horas c/12horas. La probabilidad de entrar en remisión completa para el grupo A fue del 80% y para grupo B del 82%, la sobrevida libre de evento a 5 años fue de 34% vs 35% y sobrevida global de 40% vs 42%. El grupo B presentó mayor toxicidad grados III y IV que el A. (Lowenberg, 2011) En el estudio pediátrico AML02 se comparó aleatoriamente recibir el primer ciclo de inducción con dosis altas de Citarabina (3 g/m²/dosis c/12h días 1, 3, y 5) (n=113) con dosis bajas de Citarabina (100 mg/m² cada 12 h días 1–10) (n=117); ambos grupos recibieron en este ciclo daunorubicina (50 mg/m² días 2, 4, y 6), etoposido (100 mg/m² en días 2–6). Los resultados de esta intervención son reportados en términos de ERM positiva al final de este ciclo (34% vs 42%, $p=0.17$). La toxicidad grado ≥ 3 luego de este ciclo fue de 88% vs 86%. Las infecciones micóticas grado ≥ 2 acumuladas a 6 meses 23.6% (SE 4.2) vs 13.6% (3.3) $P=0.058$. La sobrevida libre de evento fue de (Dosis altas vs bajas) 59% vs 61 ($P=0.79$) y global fue de 68% vs 73% $P=0.41$. (Rubnitz, 2010)

En el ECA del grupo Cooperativo Alemán comparó dos ciclos de inducción con dosis estándar de citarabina contra un ciclo con dosis estándar y un segundo con dosis altas de citarabina. El ciclo de dosis altas de citarabina, incluía este medicamento a 3 gr/m²/dosis c/12 horas por 3 días y Mitoxantrona. Se reclutaron 625 pacientes entre los 16 y 60 años de edad. La probabilidad de entrar en remisión completa fue de 71% vs 65%, alto vs estándar, no significativo estadísticamente. En un análisis exploratorio encuentran un grupo de pobre pronóstico (blastos $>40\%$ en MO del día 16, cariotipo desfavorable o LDH muy elevada) donde la sobrevida a 5 años fue de 24% vs 18%; $P=0.009$. (Büchner, 1999) En otro estudio del grupo Cooperativo Alemán comparó de forma aleatoria dos ciclos de inducción con altas dosis de citarabina (HAM-HAM) contra un ciclo estándar y uno con altas dosis (TAD-HAM). Se reclutaron 1795 pacientes (1999 a 2005) de 52 centros. Los eventos adversos fueron similares

entre los dos grupos. La probabilidad de sobrevivir a 3 años en el grupo <60 años fue de 40% (IC95%: 34, 46) para el grupo HAM-HAM contra 44% (IC95%: 39, 50), para el grupo TAD-HAM. (Buchner, 2006)

En el estudio del Grupo Australiano se incluyeron pacientes entre los 15 a 60 años de edad de 25 instituciones. Se aleatorizaron a recibir inducción "estándar" (Grupo A) consistente en Citarabina 100 mg/m²/día infusión continua de 24 horas por 7 días, con Daunorubicina 50 mg/m²/dosis días 1 a 3, y Etoposido 75 mg/m²/dosis días 1 a 7. El grupo B recibió Daunorubicina y Etoposido igual que el anterior pero Citarabina 3 gramos/m²/dosis en infusión endovenosa de 3 horas c/12 horas, días 1,3 5, y 7 (8 dosis en total). La probabilidad de entrar en remisión completa para el grupo A fue de 74% (IC95%:66%, 81%) similar al grupo B 71% (95% CI: 63%, 78%). Sin embargo el 60% del grupo B entró en remisión completa con 1 ciclo comparado con el 48% del grupo A (P=0.04). Se encontró mayor toxicidad en el grupo B y fueron retirados de la inducción (9%) que en el grupo A (1%) (P=0.003). (Bishop, 1996)

Uso de inducción secuencial programada (Timed sequential induction)

Introducción

El uso de la quimioterapia secuencial programada (Timed-Sequential Chemotherapy o TSC) se basa en el reclutamiento temprano en el ciclo celular de los blastos leucémicos. El Segundo ciclo de quimioterapia se aplica tempranamente (8 a 10 días), independientemente del estado medular, de tal modo que se logre aniquilar el mayor número posible de células leucémicas residuales. Es una forma diferente al aumento de las dosis para intensificar la terapia. (Burke, 1980)

Evidencia clínica

El ECA CCG-2891 con 589 pacientes evaluó el uso de inducción tipo DCTER administrado el primer ciclo del día 0 a 4 y el segundo ciclo del día 10 a 14 independiente de la respuesta leucémica, comparado con lo considerado estándar en el momento. Los pacientes que recibieron los 2 ciclos de inducción de forma "estándar" el 70% lograron la remisión completa, 26% fallaron y el 4% murieron por toxicidad atribuible a la quimioterapia. Para los que recibieron la inducción secuencial 75% alcanzaron la remisión completa, 14% fallaron, y 11% murieron por toxicidad atribuible a la quimioterapia. La SLE a 3 años fue de 42%±7 para el grupo de inducción secuencial intensiva comparado con 27%±7 para el estándar (P=0.0003). La SG a 5 años para los grupos intensivo contra el estándar fue de 49%±6 vs 38%±6, P=0.04. (Woods, 1996) En el ECA ALFA 2000 realizado en <65 años con LMA comparando una doble inducción contra inducción tipo TSC contra una inducción estándar. Inducción estándar con dosis de Daunorubicina mayores que el tradicional "7+3" (Grupo A). La doble inducción (grupo B) consistió en un primer ciclo "7+3 reforzado" seguido a los 20 días por un 2 ciclo con

Mitoxantrona y Citarabina. El TSC (grupo C) recibió Daunorubicina simultáneamente con Citarabina en infusión continua por 3 días, seguido de un segundo ciclo con Mitoxantrona día 8 a 9 y Citarabina x3 días (días 8-10). No se encontró diferencias entre los grupos para lograr la remisión completa. La mortalidad atribuible al tratamiento entre los grupos fue de 6%, 7% y 7%, grupos A, B y C, respectivamente. La SG a 5 años en <50 años fue; grupo A 35.5% (IC95%: 27.6, 45.6), grupo B 35.1 (IC95%: 27.3-45.0) y grupo C 41.9% (33.9, 51.7). (Castaigne 2004)

RECOMENDACIONES

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

Buena Practica

- 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/m²/día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m²/día en infusión continua por 7 días

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda como segunda opción Mitoxantrona 10 a 12 mg/m²/día por 3 días unido con 7 días de Citarabina 100 a 200 mg/m²/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 primer 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 a favor

- No se recomienda iniciar la terapia de inducción con dosis altas de Citarabina como práctica rutinaria

Recomendación: Fuerte en contra

- No se recomienda en el momento 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: Fuerte en contra

- Se recomienda realizar quimioterapia intratecal dosis ajustada por edad con tres medicamentos, (Citarabina, Metotrexato, Esteroide) o con monoterapia con Citarabina. Dos sesiones por cada ciclo de la inducción.

Recomendación: Fuerte a favor

TRATAMIENTO POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN)

Introducción

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 hay 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).

En la quimioterapia de consolidación se han utilizado diferentes dosis de Citarabina sola y en combinación. Sin embargo, dosis altas de Citarabina y no más de 3 ciclos consecutivos son efectivas. Para finalmente terminar en trasplante alogénico emparentado o no emparentado con células madres hematopoyéticas. La decisión de terminar el tratamiento en trasplante depende del riesgo en que fue clasificado el paciente, la disponibilidad del donante y las condiciones de este (comorbilidades). En general, se considera que los pacientes catalogados como de bajo riesgo no necesitan ser llevado a trasplante. Los de riesgo intermedio y alto, si disponen de un hermano compatible como donante si se benefician de ser trasplantados. Existe mayor controversia en el uso del trasplante no emparentado por los riesgos involucrados en este procedimiento, y en general se considera utilizarlos para los pacientes catalogados como de alto riesgo. No es claro si prolongar la intensificación o el uso de múltiples agentes de quimioterapia den resultados superiores a las altas dosis de Citarabina únicamente. Se debe realizar tratamiento profiláctico para evitar las recaídas del sistema nervioso central. Es práctica común utilizar quimioterapia intratecal ya sea como monodosis con Citarabina, combinaciones con Metotrexato, Citarabina y esteroide, o inclusive radioterapia craneal o cráneo-espinal. Esta última modalidad está siendo abandonada por su toxicidad particularmente en niños.

Evidencia Clínica

Uso de dosis altas de Citarabina

El ECA realizado por el Grupo B de Leucemia y Cancer (CALGB 8525) en adultos, realizado entre 1985 a 1990 demostró que 4 ciclos con dosis altas de Citarabina (3 g/m²/dosis c/12h días 1, 3, y 5), fueron superiores a 4 ciclos con dosis intermedias de Citarabina (400mg/m²/dosis c/12h días 1, 3, y 5) o dosis bajas (estándar) de este medicamento (100 mg/m² en infusión continua endovenosa días 1 a 5). Sin embargo el efecto benéfico de aumentar las dosis de Citarabina en consolidación no fue homogéneo, y parece que las leucemias con alteraciones de factores de unión nuclear (Core Binding Factors) obtienen el mayor beneficio. (Mayer 1994)

En el análisis del protocolo CALGB-8525 y de los protocolos 8221, 9022, 9222 y 9621, se comparan las sobrevida libre de evento y global según dosis de citarabina en la terapia de consolidación. A 10 años la sobrevida fue de 17% (IC95%: 3, 30) vs 40% (IC95%: 24, 56), vs 42% (IC95%: 26, 59), para los grupos de 100 mg/m²/dosis x 5 días, 400 mg/m²/dosis x 5 días o 3000 mg/m²/dosis c/12horas x 3 días.(Farag 2005)El estudio BFM-93 descrito previamente, aleatorizó a los pacientes clasificados como de alto riesgo a recibir dosis altas de citarabina con mitoxantrona temprana (antes de la consolidación convencional de este protocolo) o tardía. La sobrevida fue inferior en los pacientes que inducción basada en daunorubicina y el ciclo temprano con dosis altas de citarabina. (Creutzig 2001)

Uso de uno o más medicamentos en conjunto con la Citarabina en los ciclos de consolidación

Prácticamente todos los protocolos de LMA en pediatría han incluido el uso de uno o más medicamentos en conjunto con la Citarabina en la terapia post-remisión. Sin embargo no es claro cual es el aporte en mejoría de los desenlaces clínicos el añadir un segundo o tercer medicamento en esta fase.

RECOMENDACIÓN CONSENSO DE EXPERTOS

Se recomienda adicionar Mitoxantrona (10mg/m²/día por 2 días) a las dosis altas de Citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA “De Novo” y nivel de riesgo alto

Recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS

Los expertos consideran que los pacientes de alto riesgo requieren el uso de un segundo medicamento y algunos de un tercero. La indicación de Mitoxantrona en pacientes con niveles de riesgo intermedio y favorable es incierta de la misma manera que el uso del Etopósido en cualquier nivel de riesgo.

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS

Introducción

En Abril 1977 el grupo del Fred Hutchinson publica (Thomas, 1997) la primera serie de 100 casos de pacientes con leucemia aguda en fases avanzadas, tratados con múltiples medicamentos, incluyendo 54 pacientes con LMA con edades de 1 a 56 años, llevados a trasplante alogénico de médula ósea. Se esperaba que los pacientes murieran rápidamente de su enfermedad. Trece de estos pacientes logran obtener una sobrevida a largo plazo. Esta fue la primera demostración del efecto del injerto contra leucemia y el potencial uso terapéutico de este procedimiento para este tipo de enfermedades. Otros estudios han demostrado el efecto antileucémico del trasplante alogénico (Neudorf, 2004), que parece ser mediado por los linfocitos NK (Hsu, 2005; Cooley, 2009)

Evidencia clínica

La evidencia identificó una revisión sistemática con meta-análisis de ECA, del uso de trasplante de células madres hematopoyéticas para LMA de novo en primera remisión completa. La comparación se realiza entre el grupo de pacientes con disponibilidad de donante contra los que no tiene donante, valiéndose de lo que se ha denominado aleatorización "genética". Se comparan 15 ensayos clínicos (principalmente adultos <60 años) para un total de 1768 pacientes con donante y 3021 sin donante. La razón de peligro (HR) para sobrevida global a favor de tener donante fue de 0.90 (IC95% 0.82, 0.97). Cuando se estratificó por grupo de riesgo citogenético, el HR en el grupo de bajo riesgo, intermedio y alto fue, 1.07 (IC95%: 0.83, 1.38), 0.83 (IC95%: 0.74, 0.93), 0.73 (IC95%: 0.59, 0.90). (Koreth, 2009). Se encontró un meta-análisis que evaluó el efecto del trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas como tratamiento de LMA en primera remisión completa en niños. Entraron en el análisis final 5 ensayos clínicos de grupos multicéntricos (AEIOP LAM 87, CCG 213, CCG-2891, MRC AML 10, RAHC, LAME 89/91). El RR para recaída a favor de trasplante fue de 0.59 (IC95%: 0.48, 0.72) valor de P de heterogeneidad 0.73. Para el resultado combinado de recaída o muerte fue de 0.71 (IC95%: 0.58, 0.86) valor de P de heterogeneidad 0.085 y para muerte fue de 0.71 (IC95%: 0.58, 0.95). (Beakley, 2002)

El grupo considerado de riesgo bajo o favorable no parece beneficiarse de este procedimiento, como lo ha publicado en diferentes momentos el Children's Cancer Group (especialmente en el ensayo clínico CCG-2961). En el año 2007 a nombre de la Asociación Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ABMT) publica una revisión sistemática sobre el papel del uso de trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas en niños. Se llega a la conclusión que los pacientes en que se ha utilizado el trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas ha mostrado mayor sobrevida global y mayor sobrevida libre de enfermedad. (Oliansy 2007) En el estudio colaborativo del CIBMTR y el grupo Colaborativo Alemán estudian el efecto del trasplante alogénico emparentado en pacientes con LMA con t(8;21) en primera

remisión completa. Se comparan dos cohortes, una del CIBMTR (n=118) y otra de 8 estudios multicéntricos alemanes. Se ajustó por sesgo de tiempo de tratamiento con censura izquierda. La sobrevida global no fue mejor en el grupo de trasplante dada la mortalidad aumentada asociada con este procedimiento (23% a 1 año comparado con 4% con quimioterapia). La SLE a 5 años fue de 64% (IC95%: 53, 73) para quimioterapia comparado con 55% (IC95%: 45, 65), valor de P=0.2. (Schlenk 2008)

En el estudio de Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (CIBMTR) se evaluó el impacto del tipo de donante (hermano compatible vs no emparentado compatible) en pacientes con LMA de alto riesgo en primera remisión completa. La SG a 3 años fue de 45% (IC95%: 38, 52), 37% (IC95%: 31, 44), y 31% (IC95%: 22, 41%), para hermano compatible, no emparentado compatible, y para no emparentado parcialmente compatible. En el análisis multivariado el RR entre no emparentado compatible y hermano fue de 1.06, y para la comparación entre no emparentado parcialmente compatible y hermano de 1.42 (P=0.026). (Gupta 2010). En un reporte del grupo Alemán del Este (OSHO), se analizaron 708 pacientes reclutados en los estudios AML-96 y AML-02. 56% de los pacientes con riesgo favorable lograron entrar en remisión completa y fueron elegibles para TMO emparentado o no. La SG a 19 meses en el grupo con donante fue de 52%+/-9 comparado con los que no tuvieron donante 24%+/-8; P=0.005. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 15%+/-7 y 5%+/-5 para TMO y quimioterapia, respectivamente; P=0.49..(Basara 2009)

Número de ciclos de quimioterapia post-remisión

El grupo Finlandes de estudio de Leucemias comparó de forma aleatoria el uso de 4 ciclos contra 8 ciclos de quimioterapia intensiva en adultos con LMA. Se reclutaron 248 pacientes consecutivos entre los 16 a 65 años de edad. Una vez lograron la remisión completa se asignaron a un grupo de terapia acortada (2 ciclos) y otro grupo terapia larga (6 ciclos) de quimioterapia intensiva. La mediana de libre de recaída y la sobrevida global fue de 21 vs 17 y 43 vs 39 meses, respectivamente. (Elonen 1998). El estudio del grupo Francés BGMT en adultos comparó de forma aleatoria el uso de 1 ciclo de consolidación que incluía dosis altas de Citarabina contra 2 ciclos antes de llevar a los pacientes a trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos. Los ciclos de consolidación consistían en Citarabina 3 g/m² i.v. c/12 horas, como infusión de 1 hora días 1 a 4, y Daunorubicina 45 mg/m²/d (o Idarubicina 10 mg/m²/dosis para aquellos pacientes que solo lograron alcanzar la remisión completa luego de 2 cursos de inducción) los días 5 a 7 del ciclo. La SG, sobrevida libre de enfermedad, la incidencia acumulada de recaída y muertes no atribuidas a la enfermedad fueron; 41% vs 53% (P=0.14), 39% vs 48% (P=0.12), 57% vs 47% (P=0.11), 8% vs 8%, respectivamente para 1 ciclo vs 2 ciclos. (Jourdan 2005)

En estudio MRC12 comparó al grupo de pacientes que recibieron en total 4 ciclos (2 de inducción y 2 de consolidación; n=496, pacientes <15 años=115) contra 5 ciclos (2 de inducción y 3 de consolidación; n=496, pacientes <15 años=117). El HR a 8 años para sobrevida fue de 0.98 (IC 95%; 0.82, 1.17). Cuando se ajusta por grupo de riesgo, características demográficas y por recuperación hematológica, 5 contra 4 ciclos no mostró beneficio para los pacientes

clasificados con buen riesgo o riesgo intermedio, pero si mostró beneficio para los pacientes de alto riesgo con un HR: 0.57 (IC 95%: 0.44, 0.74)(*Burnett 2009*). En el estudio MRC-15 se asignaron aleatoriamente para recibir 3 gr/m2/dosis c/12hr y 329 a 1,5 gr/m2/dosis c/12hr por 3 días. La SG en el grupo de mayor dosis fue de 52% comparado con 54% en el de menor dosis, con HR 0.94 (IC95%: 0.72, 1.24). Tampoco se encontró diferencia en la sobrevida libre de recaída, y un 6% de exceso de muertes en RC en el grupo de dosis más alta, pero esto no fue significativo estadísticamente. (*Burnett 2011*)

Uso de quimioterapia de mantenimiento

De 1984 a 1990, 972 pacientes con LMA de 1 a 79 años de edad fueron reclutados en el estudio MRC-9. En este estudio el grupo asignado a mantenimiento ambulatorio por 1 año mostró una sobrevida a 5 años de 41% comparado con 44% al que no recibió mantenimiento, diferencia no significativa (*Rees, 1996*). En el ECA del grupo pediátrico Francés LAME 89/91 se evaluó recibir terapia de mantenimiento luego de 2 ciclos de consolidación comparado con no recibir terapia de mantenimiento. El mantenimiento consistió en 18 meses 6-Mercaptopurina 50 mg/m2/día orales y pulsos mensuales de Citarabina subcutánea a una dosis de 25mg/m2/dosis 2 veces al día por 4 días. La sobrevida libre de enfermedad, y global fue de 50% \pm 11% vs 63% \pm 12% (P=0.48), y 59% \pm 11% vs 73% \pm 11% (P= 0.08), para el grupo de mantenimiento y no mantenimiento, respectivamente. La probabilidad de alcanzar una segunda remisión completa para el grupo A fue de 41,2% comparado con 67.9% para el grupo B (P=0.04). (*Perel 2002*)

En el estudio Cooperativo Alemán de LMA, se comparó el recibir mantenimiento con ciclos mensuales de cytarabina 100 mg/m2 subcutánea c/12 hr x5 días, con un segundo medicamento que podía ser: ciclo 1 daunorubicina a 45 mg/m2 días 3 y 4 , ciclo 2: 6-thioguanina 100 mg/m2 vía oral c/12 hr días 1 a 5, ciclo: 3 Ciclofosfamida 1 g/m2 IV día 3, ciclo 4: 6-thioguanina (como en curso 2). Esto se comparó con un grupo que recibió consolidación intensiva que consistió en Citarabina 1 g/m2/dosis en infusión endovenosa de 3 horas c/12hr los días 1, 2, 8, y 9, con mitoxantrona 10 mg/m2/dosis IV días 3, 4, 10,y 11. La SG a 6 años fue de 32% vs 28%, grupo A y B respectivamente (P=0.207). La SLR a 6 años para el grupo A fue de 31% (24 a 37%) y del grupo B fue de 24% (19 a 30%). (*Buchner 2003*)En el estudio de grupo Japonés AML97 (se compararon 4 ciclos de consolidación sin dejar terapia de mantenimiento con 3 ciclos de consolidación con terapia de mantenimiento, en adultos con LMA. Para los pacientes que entraron en remisión completa, la sobrevida global a 5 años fue de 52.4% (no mantenimiento) contra 58.4% (P=0.59). (*Miyawaki 2005*)

Uso de radioterapia cráneo-espinal como profilaxis del sistema nervioso central

El riesgo de recaída en SNC en pacientes con LMA varía entre el 2 al 8.8% según los estudios y las definiciones utilizadas. En general no hay ensayos clínicos aleatorizados pediátricos comparando las diferentes modalidades utilizadas como profilaxis de recaída leucémica en el SNC. La terapia más utilizada es la colocación de Citarabina en forma de monodosis

directamente en el líquido cefalorraquídeo, o la combinación de Citarabina con otros medicamentos como Metotrexato y Esteroide. La profilaxis con radioterapia craneana o craneo-espal se ha abandonado por la mayor parte de grupos colaborativos, especialmente por preocupación de la toxicidad a mediano y largo plazo de esta modalidad de tratamiento en niños.

El grupo del BFM reportan un análisis de seguimiento de estudio AMLBFM87, donde se habían asignado de forma pseudoaleatoria dar radioterapia craneana como profilaxis de recaída al SNC. En el estudio AMLBFM98 y en el AMLBFM2004 490 sujetos <18 años se aleatorizaron a recibir radioterapia craneana a 12Gys vs 18Gys, además de colocar 12 quimioterapias intratecales con Citarabina. La SG a 5 años, la supervivencia libre de evento y la incidencia acumulada de recaídas fue similar entre los pacientes que recibieron 12 Gy vs 18 Gy. En la actualidad el grupo BFM considera la exclusión de la radioterapia craneana. (*Creutzig 1993*) En el estudio AML-02, describen que presentan una alta incidencia de recaída en SNC con el uso de monoterapia con Citarabina intratecal (9.4% recaídas) por lo que deciden cambiar al uso de quimioterapia intratecal triple con Citarabina, Metotrexato y esteroide, con lo cual disminuye el porcentaje de recaídas a 0.6% ($P=0.0007$). (*Rubnitz 2010*)

COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPATIBLES, COMPARADO CON CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN, EN EL INCREMENTO DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LMA ESTRATIFICADOS EN RIESGO ALTO O INTERMEDIO.

Se construyó un árbol de decisión en el que se consideraron como desenlace los AVG. Los costos se incluyeron desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. La información sobre los medicamentos se obtuvo del Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED de 2008 y el valor de los procedimientos fue calculado ajustando los valores de las Tarifas ISS 2001 + 30%. Todos los costos se expresaron en pesos colombianos de 2010. No se aplicó tasa de descuento pues los costos tienen lugar durante el primer año. El umbral de costo-efectividad fue tres veces el PIB per cápita de 2010 y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos sobre las variables que más influyen en la razón de costo-efectividad incremental.

RESULTADOS: El trasplante con progenitores hematopoyéticos no emparentados frente a los ciclos de quimioterapia cuenta con una razón de costo-efectividad incremental de \$9.226.421 en población de riesgo alto y \$8.662.448 en intermedio, cifras que son inferiores al PIB per cápita del 2010, \$12.047.418. Estos resultados son sensibles ante cambios en la probabilidad de recaída de cada alternativa, de supervivencia a las complicaciones asociadas al trasplante y de supervivencia al trasplante, así como al costo total del trasplante. Por su parte, el análisis probabilístico con diez mil simulaciones reveló que el trasplante no emparentado tiene el 70% de probabilidad de ser costo-efectivo.

CONCLUSIONES: En el sistema de salud colombiano, el trasplante no emparentado es una estrategia costo-efectiva en el manejo de la LMA en pacientes pediátricos estratificados en riesgo alto o intermedio.

COSTO-EFECTIVIDAD DE TRASPLANTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EMPARENTADOS COMPATIBLES, COMPARADO CON CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN, EN EL INCREMENTO DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LMA ESTRATIFICADOS EN RIESGO ALTO O INTERMEDIO.

Se construyó un árbol de decisión en el que se consideraron como desenlace los AVG. Los costos se incluyeron desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. La información sobre los medicamentos se obtuvo del SISMED 2008 y el valor de los procedimientos fue calculado ajustando los valores del Manual de Tarifas ISS 2001 + 30%. Todos los costos se expresaron en pesos colombianos de 2010. No se aplicó tasa de descuento, puesto que los costos tienen lugar durante el primer año. El umbral de costo-efectividad fue tres veces el PIB per cápita de 2010 y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos sobre las variables que más influyen en la razón de costo-efectividad incremental.

RESULTADOS: El trasplante con progenitores hematopoyéticos emparentados frente a los ciclos de quimioterapia cuenta con una razón de costo-efectividad incremental de \$6,646,980 en población de riesgo alto y \$6,246,762 en intermedio, cifras que son inferiores al PIB per cápita del 2010, \$12,047,418. Estos resultados son sensibles ante cambios en la probabilidad de recaída de cada alternativa, de sobrevida a las complicaciones asociadas al trasplante y de sobrevida al trasplante, así como al costo total del trasplante. Por su parte, el análisis probabilístico con 10.000 simulaciones reveló que el trasplante emparentado tiene el 78% de probabilidad de ser costo-efectivo.

CONCLUSIONES: En el sistema de salud colombiano, el trasplante emparentado es una estrategia costo-efectiva en el manejo de la LMA en pacientes pediátricos estratificados en riesgo alto o intermedio.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES GENERALES

Se recomienda que los pacientes que logren llegar a una remisión completa después de la inducción 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).

Buena práctica

Para ninguno de los grupos de riesgo se recomienda continuar con terapia de mantenimiento.

Recomendación: Fuerte en contra

Para ninguno de los grupos de riesgo se sugiere el uso de radioterapia como profilaxis del SNC.

Recomendación: Débil en contra

Se recomienda para la profilaxis del sistema nervioso central el uso de quimioterapia intratecal.

Recomendación: Fuerte a favor

RECOMENDACIONES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO:

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RIESGO FAVORABLE (BAJO)

Se recomienda el uso de 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Recomendación: Fuerte a favor

No es posible realizar en este momento una recomendación sobre si hay ventaja o no de añadir uno o más medicamentos.

Recomendación: Incierta

No se recomienda llevar a pacientes con riesgo favorable (bajo) a trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas, en primera remisión completa, así tengan hermano compatible.

Recomendación: Fuerte en contra

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RIESGO INTERMEDIO

Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante.

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/m²/cada 12 horas por 3 días).

Recomendación: Fuerte a favor

Si el paciente no tiene como donante un hermano compatible idéntico se recomienda colocar 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Recomendación: Fuerte a favor

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RIESGO ALTO

Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas compatibles 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/m²/cada 12 horas por 3 días).

Recomendación: Fuerte a favor

Si es imposible encontrar donante emparentado o no emparentado compatibles se recomienda consolidar con 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m²/cada 12 horas por 3 días.

Recomendación: Fuerte a favor

Se recomienda adicionar Mitoxantrona (10mg/m²/día por 2 días) a las dosis altas de Citarabina durante la consolidación en pacientes con LMA “De Novo” y nivel de riesgo alto.

Recomendación: Fuerte a favor

MEDICIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA

Introducción

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 inclusive 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 médula ósea después los ciclos de quimioterapia es lo que se ha denominado 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).

En el caso de detección por citometría de flujo, se hace determinando las expresiones de marcadores aberrantes al diagnóstico o LAPS (de las siglas en Ingles para: Fenotipos asociados a Leucemias). Por la mayor facilidad del uso de esta tecnología, menor costo que la biología molecular y mayor difusión, la tipificación inmunológica de los blastos leucémicos por citometría es el método más usado. Por la anterior se ha introducido el concepto de remisión inmunológica para leucemia mieloide aguda como menos de 0.1% de blastos detectables en la citometría de flujo. (Feller, 2004).

Evidencia clínica:

En el ECA del grupo de cáncer infantil americano (se incluyen estudios del Children's Cancer Group B-942, 451, 2961), se realizó una evaluación de los especímenes de médula ósea de 252 niños con LMA de novo. Encontraron que un 16% de los pacientes que respondieron morfológicamente al primer ciclo de inducción persistían con enfermedad residual. El riesgo relativo (RR) de recaída (ajustado por covariadas y tiempo) fue de 3.57 ($P=0.0004$) para el grupo en el que se detectó enfermedad residual al final de inducción y antes de intensificación. Para el mismo grupo el RR de muerte fue 2.75 (0.007) para el grupo con persistencia de enfermedad residual. (Sievers, 2003. Nivel de evidencia 2+)

En el estudio de cohorte para evaluar el valor pronóstico de la ERM del grupo BFM se realizó monitoreo de forma secuencial de la ERM utilizando citometría de flujo. Se utilizaron muestras obtenidas de 150 niños con LMA reclutados en el estudio BFM-98 en: el día 15 de iniciado el tratamiento, entre los días 21 a 28 (antes del segundo ciclo de inducción), entre los días 42 a 56 (antes del primer ciclo de consolidación) y entre los días 70 a 84 (antes del segundo ciclo de

consolidación). Para los detectados al día 15 con una SLE del $71\% \pm 6$ versus $48\% \pm 9$, $P=0.029$ (negativo vs positivos). Para la muestra de antes del segundo ciclo de inducción una SLE a 3 años del $70\% \pm 6$ versus $50\% \pm 7$, $P=0.033$). En el análisis multivariado el RR de falla para la medida en el tiempo 1 fue de 1.98 (IC95%: 0.95, 4.16) y del tiempo 2 fue de 1.79 (IC95%: 0.94, 3.41). (Langebrake, 2006. Nivel de evidencia 2++).

En un estudio de cohorte con pacientes pediátricos y adultos encontró que el monitoreo de la ERM por citometría, después el primero, segundo y tercer ciclo de quimioterapia, se correlacionaba fuertemente con sobrevida libre de recaída. Los riesgos relativos (RRs) de recaída definidos por el porcentaje de pacientes con ERM a diferentes puntos de corte fueron los siguientes: Para el primer ciclo al punto de corte del 1% $6.1[2.4-15.7]$: para el segundo ciclo al punto de corte de 0.14% $3.4[1.5-7.8]$: para el tercer ciclo al punto de corte 0.11% $7.2[1.9-27.6]$ y para los que recibieron productos de células madre de sangre periférica $5.4[2.4-13.7]$. (Feller, 2004. Nivel de evidencia 2++)

Cilloni, 2009, enfocó su estudio en el monitoreo del gen WT1 por reacción de polimerasa en cadena RT-PCR, este gen fue inicialmente identificado en la patogénesis del tumor de Wilms, pero posteriormente se ha demostrado una alta expresión en tumores hematopoyéticos incluyendo leucemias, en LMA de un 90 al 100% y en LLA de un 60 a 90%, proporcionando así un objetivo para el monitoreo de MRD. Concluye que la aplicación de un ensayo de WT1 estandarizado puede proporcionar información pronóstica en LMA y mejorar la estratificación del riesgo, y para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un trasplante alogénico, pero su utilidad permanece en controversia por falta de un estudio estandarizado. (Cilloni, 2009. Nivel de evidencia 2++)

En el ECA multicéntrico (AML02) 216 niños con LMA y 14 leucemias de linaje mixto, se utilizó el estudio de ERM por FACS para dirigir el tratamiento. Se realizó la ERM alrededor del día 22 de iniciada la inducción. Los pacientes que presentaban un recuento de blastos $\geq 0.1\%$ después de la segunda inducción se les colocaba Gemtuzumab ozogamicin para intentar disminuir más la ERM. La sobrevida libre de evento estratificada por la ERM luego del primer ciclo de inducción fue del $43.1\% (\pm 6.9)$ para los positivos ($\geq 0.1\%$ blastos residuales) comparada con $73.6\% \pm 5.0$ para los negativos $P < 0.0001$. La SG fue de $54.1\% \pm 6.9$ positivos vs negativos $80.5\% \pm 4.5$ $P < 0.0001$. Si ERM era $< 0.1\%$, entre 0.1 y $< 1\%$, y $\geq 1\%$, sobrevida libre de evento; $73.6\% \pm 5.0$, $65.9\% \pm 11.6$ y $32.1\% \pm 7.6$, respectivamente. La probabilidad de recaída fue $49.2\% \pm 7.4$ si ERM $\geq 1\%$ comparado ERM entre 0.1% a $< 1\%$, $16.7\% \pm 7.8$; sugiriendo un efecto dosis-respuesta. Si ERM $\geq 1\%$ vs $< 1\%$ y ajustando por factores confusores se encontró un HR para SLE de 2.41 (IC95%: 1.36, 4.26) y para SG de 2.11 (IC95%: 1.09, 4.11). (Rubnitz, 2010. Nivel de evidencia 1+)

Recomendaciones

- 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: B

- 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: C

- 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.

Grado de recomendación: B

SEGUIMIENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO

Introducción

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)

Seguimiento posterior al Tratamiento alogénico

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. Esto con el fin de disminuir la mortalidad asociada a complicaciones del trasplante. La frecuencia de las visitas médicas y de la toma de laboratorios dependen del tipo de trasplante (Emparentado vs no emparentado vs Haploidéntico), fuente celular (MO vs PBSC vs Cerdón), acondicionamiento recibido (radioterapia corporal total, depleción de células T, intensidad reducida, entre otros), la evidencia de EICH aguda o crónica, y las comorbilidades que presente el paciente. Una descripción detallada del seguimiento de estos pacientes está por fuera del alcance propuesto por esta guía. Sin embargo se intentarán dar algunos delineamientos generales basados en las recomendaciones del seguimiento a largo plazo dado por los grupos EBMT/CIBMTR/ASBMT, publicadas por Rizzo et al. a nombre de estas organizaciones. (Rizzo 2006)

Se recomienda incentivar unos hábitos de vida saludable como son; dieta con una gran variedad de alimentos, no fumar o mascar tabaco, mantener el peso, estar físicamente activo 20 a 30 minutos al día la mayor parte de los días de la semana, evitar el exceso de alcohol, evitar uso de sustancias ilícitas, tomar precauciones para evitar accidentes, siempre colocarse bloqueador solar y evitar al exceso de exposición solar; esto es especialmente importante cuando se reciben los medicamentos inmunosupresores. (Rizzo 2006)

Paraclínicos para el seguimiento y periodicidad del seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LMA

RECOMENDACIONES 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:
 1. Cada 2 a 3 meses por los primeros 5 años
 2. Cada 4 a 6 meses de los 3 a 5 años posteriores al tratamiento
 3. Cada año después de los 5 años posteriores al tratamiento
- Se recomienda realizar un hemograma en cada consulta de seguimiento en todos los pacientes con LMA
- Se recomienda realizar ecocardiograma al final del tratamiento y a los tres años de seguimiento en todos los pacientes con LMA
- Se recomienda realizar mielograma de fin de tratamiento en todos los pacientes con LMA.

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO AL PACIENTE TRANSPLANTADO

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 recomienda 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 tratamiento alogénico. Esta contraindicada la vacunación de estos con la vacuna de polio oral (virus vivos atenuados)

Grado de recomendación: D

COMENTARIOS: Algunos expertos consideran aumentar la frecuencia de las consultas de seguimiento y de los ecocardiogramas sin embargo el consenso soporta las indicaciones sugeridas. Se considera que la indicación del ecocardiograma cada 5 años por toda la vida en pacientes con LMA es incierta.

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

Introducción

Leucemias Promielocíticas Agudas t(15;17)

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. Hay que tener en cuenta que este tipo particular de leucemia se ha dividido para el tratamiento en grupos de riesgo y dependiendo del riesgo en que se encuentre cambiará la intensidad y los medicamentos de la consolidación. En este tipo particular de LMA si se considera necesario el uso de terapia de mantenimiento que está basada en mercaptopurina oral diaria, con metotrexate oral semanal, y ATRA por 15 días cada 3 meses. La duración del mantenimiento es discutida, pero parecería ser de alrededor de 1 a 2 años. La incidencia de esta enfermedad es mayor en la adultez y su relativa baja frecuencia en niños, y a su vez que las características biológicas en cada subgrupo pronóstico de LMA varían poco con la edad, ha conllevado a que parte de la evidencia extrapolada a niños sea de estudios realizados en adultos.

Introducción

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 traslocaciones 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 rearrreglos. 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). Los pacientes con LPA con conteos de leucocitos mayores de 10.000/mm³ han mostrado peor pronóstico (Burnett 1999, Sanz 2000)

- **CUALES SON LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA CONFIRMACION DE CASOS DE LPA EN POBLACION PEDIATRICA**

Introduccion:

Tradicionalmente se considera que diagnóstico de LMA Promielocítica se basa en si se presentan <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. Las células de la LPA son morfológicamente diferentes de los promielocitos normales, con frecuencia tienen cuerpos de Auer. Existen variantes morfológicas de la LPA, la más común es la hipergranular, que se encuentra hasta en el 75% de los casos. (Yoo 2011)

Evidencia:

Para hacer el diagnóstico de LPA se requiere de estudio de citogenética con t(15;17) o la demostración del gen híbrido PML-RARA por biología molecular, FISH, técnica de RT-PCR en los blastos de medula ósea, adicional al estudio morfológico de medula ósea. (Avisati 2011).

El estudio BFM para el tratamiento de LPA con dosis reducidas de antraciclinas mas ATRA en la inducción mostro tasas de remisión de 93% y 89,4 de SG, todos los pacientes tenían diagnóstico confirmado de LPA con métodos de citogenética o molecular por PCR con demostración de la t(15;17) o del PML-RARA (Creutzig 2010).

Recomendación:

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.

Grado de recomendación C

- **Cual es la utilidad de la evaluación del recuento de leucocitos al diagnóstico para una clasificación en grupo de riesgo (pronóstica) comparada con una clasificación sin recuento de leucocitos?**

Evidencia clínica

En un estudio de cohorte en el contexto de 2 ECCA se evaluó el factor pronóstico del conteo de leucocitos en pacientes con LPA. Se incluyeron 902 pacientes, se asignaron en grupos para el análisis según conteo de leucocitos así: Grupo 1 $<10.000/\text{mm}^3$ grupo 2 >10.000 a $<50.000/\text{mm}^3$ y Grupo 3 $>50.000/\text{mm}^3$. Los resultados: Estudio APL 93 remisión completa 94%, 89% y 81%, Sobrevida a 5 años 69%, 49% y 24% para grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Estudio APL 2000 remisión completa 93.3%, 92.9% y 91.4%, muerte en inducción 6.1%, 7.1% y 8.6% (Kelaïdi 2000). En un ECA se evaluó la adición de ATRA a quimioterapia versus iniciar solo con ATRA y después administrar quimioterapia, se encontró que el recuento de leucocitos fue un factor asociado a sobrevida, los pacientes con recuentos altos de leucocitos tuvieron menor sobrevida (Fenaux 1999).

Recomendaciones

Se recomienda clasificar por riesgo a los pacientes con LPA para asignación de tratamiento.

Buena practica

Se recomienda dentro de la clasificación de riesgo para pacientes con LPA tener en cuenta el conteo de leucocitos en el diagnóstico

Grado de recomendación B

- **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, Fenaux 1993)

Evidencia clínica:

Un ECA incluyó 346 pacientes con diagnóstico de LPA y evaluó el uso de ATRA en inducción y tratamiento comparado con quimioterapia. La SLE a 1, 2 y 3 años para los pacientes asignados a quimioterapia y ATRA fue 77%, 61% y 55% respectivamente, para pacientes en ATRA y

observación 75%, 60% y 60% y para pacientes asignados a quimioterapia y observación 29%, 18% y 18%. La SG a los 1, 2 y 3 años Grupo de Quimioterapia 75%, 57%, y 50% Vs ATRA: 82%, 72%, y 67% ($P < 0.003$). No se encontraron diferencias en toxicidad o mortalidad asociada al tratamiento (Tallman M, 1997). Un estudio de cohorte comparó los resultados de ATRA seguido de quimioterapia combinada y posteriormente aleatorizados a no recibir mantenimiento, mantenimiento intermitente con ATRA / continuo o ambas. La tasa de SLE a 5 años, sobrevida libre de recaída y SG fueron 71% IC95%(65-80), 27% IC95%(9-45%) y 90% IC95%(80-100) respectivamente. El 62.5% de quienes recibieron ATRA de mantenimiento recayeron y el 20% recayeron con ATRA + quimioterapia. (S de Botton 2004)

Un ECA de 413 pacientes pediátricos y adultos comparó inducción con ATRA seguido de quimioterapia con ATRA + quimioterapia. Se encontró recaída a los 2 años $6\% \pm 3\%$ en el grupo de ATRA+quimioterapia comparado con $16\% \pm 4\%$ del otro grupo. La SLE a 2 años fue 84% en el grupo de ATRA + quimioterapia vs 77% en el grupo de ATRA seguido de quimioterapia RR 0.62 (p: 0.100). (Fenaux 1999). Un ECA analizó 828 pacientes a quienes después de la terapia de consolidación se administró ATRA en la terapia de mantenimiento así: **Grupo 1** 6MP+MTX, **Grupo 2** ATRA, **Grupo 3** 6MP +MTX alternados con ATRA **Grupo 4** observación. La Sobrevida libre de enfermedad a 12 años: Grupo 1= 70.4%, Grupo 2= 69%, Grupo 3= 67.6% y el Grupo 4= 69.1%. (Avvisati 2011)

Recomendaciones:

Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia con antraciclinas en la inducción.

Fuerza de recomendación: Fuerte a favor

Se recomienda en los pacientes con LPA adicionar ATRA a la quimioterapia en los ciclos de consolidación y mantenimiento.

Fuerza de recomendación: Fuerte a favor

- **Cual es la eficacia de cambiar daunorrubicina por otra antraciclina (doxorubicina, mitoxantrona, idarubicina) en el esquema de quimioterapia para alcanzar el incremento en la sobrevida libre de evento a 5 años?**

Recomendaciones por consenso de expertos:

Se recomienda usar Idarubicina en lugar de Daunorrubicina en la fase de inducción, en todos los pacientes con LMA Promielocítica riesgo intermedio y alto

Fuerza de recomendación: Fuerte a favor

COMENTARIOS:

Se comenta que dado el buen pronóstico de los pacientes con LMA Promielocítica se debe usar un medicamento con baja toxicidad a corto y largo plazo. En los pacientes de bajo riesgo se debe continuar con el esquema con Daunorrubicina

- **Cual es la eficacia de adicionar Trióxido de arsénico (ATO) a un esquema de quimioterapia para incrementar la sobrevida libre de evento a 5 años en 1ra línea de tratamiento?**

Un meta-análisis evaluó los estudios que incluían ATO + ATRA en el tratamiento de LPA. La inducción con la combinación de ATO + ATRA aumenta la tasa de Remisión completa RR: 1.08, (IC 95% 1.00-1.17, P=0.04), la combinación de ATO + ATRA se logra remisión en un tiempo menor y mejora la tasa de remisión molecular después de la fase de consolidación RR=1.74, (IC 95% 1.14-2.66, P=0.01). Adicionalmente se encontró mejoría en la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 1 año RR=1.22, (IC 95 1.00-1.50, P=0.05). (*Wang H, 2001*). En un ECA con 61 pacientes adultos comparó ATO + quimioterapia versus ATRA + quimioterapia versus ATRA/ATO + quimioterapia. Las tasas de remisión fueron mayores al 90% en todos los grupos. En el grupo que recibió la combinación de ATO/ATRA + quimioterapia, se alcanzo remisión en menor tiempo y se encontró mayor reducción de enfermedad molecular. Las frecuencias de recaída en el grupo ATRA + quimioterapia 26,3%, ATO + quimioterapia 11% y ATRA/ATO mas quimioterapia 0%. (*Zhi-Xiang Shen 2004*)

Recomendaciones:

Con la información disponible no es posible hacer una recomendación sobre el uso de ATO en pacientes menores de 18 años con LPA de novo.

- **Cual es la eficacia del uso de quimioterapia Intratecal en el esquema de quimioterapia comparado con no administrar quimioterapia intratecal en términos de disminuir el porcentaje de pacientes con recaída en SNC y aumento de sobrevida a 5 años?**

RECOMENDACIÓN POR CONSENSO DE EXPERTOS

No se recomienda el uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LMA Promielocítica

Fuerza de recomendación: Fuerte en contra

COMENTARIOS: En general el uso de quimioterapia intratecal ya sea exclusivamente con Citarabina o intratecal con Citarabina, Metotrexato y Esteroide, se considera inapropiado excepto para pacientes con nivel de riesgo alto en la que los expertos consideran que no están claros los beneficios respecto a los riesgos de usar Citarabina únicamente como quimioterapia intratecal.

Se comenta que dada la historia natural de la enfermedad, su biología y epidemiología, no se encuentra ningún beneficio de la quimioterapia intratecal profiláctica.

- **Cual es la utilidad de evaluar Enfermedad minima Residual en pacientes con LPA de novo?**

Un estudio de corte evaluo 406 pacientes con LPA con el transcripto PML/RARA positivo en medula osea al diagnostico. Se evaluaron como desenlaces sobrevida libre de recaída, recaídas a 1 y 3 años. La positividad del transcripto PML/RARA por técnica de RT-PCR como indicador de recaída mostró una HR 39.94 (IC95% 11.06 a 144.18 $p<0.001$). El recuento de leucocitos al diagnóstico mostró una HR 1.03 (IC 95% 1.01 a 1.05. $p<0.002$). La positividad de la RT-PCR luego del 2 curso de quimioterapia mostro una HR 8.90 (IC95% 2.13 a 37.24 $p:0.003$). La positividad de RT-PCR como indicador de recaída mostro una HR. 17.87 (IC 95% 6.88 a 46.41 $p=0.01$) para Supervivencia libre de recaída (Grinwade 2009).

Recomendación:

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

Grado de recomendación: C

Futuras Investigaciones:

Se recomienda realizar estudios acerca de mediciones de EMR al final de la inducción, consolidación y durante el mantenimiento y su correlacion con desenlaces como sobrevida global y libre de recaídas. Se necesitan estudios sobre posibles intervenciones terapéuticas en pacientes con cambios hacia positivo de EMR previamente negativas.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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
3. 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.
4. 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
5. 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.
6. 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 monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.
7. 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
8. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99:759-67.
9. 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.
10. 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**

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

CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS INSTITUCIONES QUE ATIENDEN A NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Esta sección fue evaluada por los 18 expertos que participaron en el consenso, la escala de votación evaluó el grado de acuerdo o desacuerdo con el que consideraron cada una de las condiciones.

RECOMENDACIÓN

- 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

CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS UNIDADES FUNCIONALES PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS

Recomendaciones

Las unidades funcionales de atención integral del cáncer deben contar o dispone de las siguientes condiciones:

1. Especialista en oncología pediátrica, onco-hematología pediátrica o hematología pediátrica que viva en la ciudad de localización de la unidad.
2. Disponibilidad de atención prioritaria en urgencias por pediatras en la misma



Comentarios

Algunos expertos consideraron que no era necesario que algunos servicios se ubicaran físicamente en la misma institución en la cual se trata al paciente, tal es el caso de los servicios de radioterapia, rehabilitación, cuidado paliativo y la unidad de farmacia y central de mezclas, sin embargo, el consenso consideró incluirlos en la misma institución. Se reconoció la importancia de la dedicación del especialista en oncología, oncohematología o hematología pediátrica en número adecuado por servicios y con una dedicación de tiempo adecuada al cuidado de los pacientes. Se estableció como poco adecuado el tratamiento en centros ambulatorios con poca o ninguna integración a los servicios de hospitalización, urgencias y unidad de cuidados intensivos pediátricos.

ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL AGUDA

Introducción

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) es el conjunto de manifestaciones metabólicas después de la rápida destrucción de células tumorales neoplásicas, en especial hematológicas, como en la LLA y los LNH en especial el LB. Las características de las neoplasias que llevan al SLTA son: alta tasa replicativa, gran volumen tumoral y alta sensibilidad a la quimioterapia. La incidencia del SLTA es variable según los estudios, pero una revisión retrospectiva encontró una incidencia del 3,4% en pacientes con LLA, 5,2% en LMA y 6,2% en LNH; la mortalidad por lisis tumoral en esa revisión fue del 17,5% (Annemans, 2003). Puede presentarse desde pocos días antes de iniciar la quimioterapia hasta 7 días después de iniciada. Se define como síndrome de lisis tumoral de laboratorio (LSLT): la presencia de dos o más de las siguientes características: ácido úrico sérico mayor a 8 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, potasio sérico mayor a 6 meq/L o un incremento del 25% respecto del valor basal, fosfato sérico mayor a 5 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, calcio menor 8 mg/dL o una disminución del 25% respecto del valor basal. Se diagnostica SLTA clínico cuando se presenta creatinina sérica mayor a 1,5 veces el límite superior normal para el valor ajustado a la edad, o convulsiones, o arritmia cardíaca o muerte súbita (Hochberg, 2008).

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE SLTA?

Evidencia clínica

Un estudio retrospectivo con 328 pacientes con diagnóstico de LLA, identificó como factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal (OR: 12,2, IC_{95%} 4,9-30,4%, $p<0,0001$) y el valor de la LDH (OR 7,6, $p<0,0001$). El modelo de regresión múltiple identificó 4 variables independientes de SLTA: edad mayor o igual a 10 años (OR: 5,1%, IC_{95%} 2,6-10%, $p<0,0001$), presencia de esplenomegalia (OR: 2,5; IC_{95%} 1,3-4,6%), masa mediastinal (OR: 6, IC_{95%} 2,2-16,6%) y recuento inicial de leucocitos mayor o igual a 20.000 (OR: 3,7, IC_{95%} 2-7,1%) (Truong, 2007. Nivel de evidencia 2+).

Una cohorte de pacientes mayores de 13 años con diagnóstico de LMA evaluó los factores pronósticos para desarrollar SLTA y encontró los siguientes: recuento de leucocitos menor o igual a 25.000/mm³ (OR 1) (puntaje 0), de 25.000 a 75.000 (OR 2,7, IC_{95%} 1,4-5,4%) (Puntaje 1), menor de 75.000 (OR 7,3, IC_{95%} 2,0-29,1%) (puntaje 2); ácido úrico sérico menor o igual a 7,5

mg/dL (OR: 1) (puntaje 0), mayor a 7.5 mg/dL (OR: 9,1 IC_{95%} 3,3-26,6%) (Puntaje 1). LDH menor o igual a una vez el límite superior normal (OR: 1) (puntaje 0), 1 a 4 veces el límite superior normal (OR: 3,9, IC_{95%} 1,5-10,8%) (Puntaje 1) y mayor a 4 veces el límite superior normal (OR: 15,2 IC_{95%} 2,2-96,8%) (Puntaje 2) (Montesinos, 2008. Nivel de evidencia 2+).

Recomendaciones:

- Se recomienda establecer el riesgo de desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños con leucemias agudas y linfoma no hodgkin. **Buena práctica**
- Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal, esplenomegalia y LDH elevada. **Grado de recomendación C**
- Se sugiere evaluar los criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, LMA y LNH (Burkitt y linfoblástico). **Grado de recomendación C**
- Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.

Buena práctica

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL?

Introducción

Los pacientes pediátricos con neoplasias de rápido crecimiento como la LLA, LMA y el LB se consideran como un grupo de riesgo intermedio y alto para el desarrollo de SLTA. Hay algunos aspectos clínicos y de laboratorio que confieren riesgo alto para el desarrollo de SLTA: en los pacientes con LLA mas de 100.000 leucocitos/mm³, y aumento de la LDH mayor a 2 veces el límite superior; en los pacientes con LNH los estados clínicos avanzados (III y IV) y el aumento de la LDH mayor a 2 veces el límite superior. Los pacientes con riesgo intermedio para desarrollar SLTA son aquellos con LB y linfoblástico en estados tempranos, linfoma anaplásico en estado avanzado, LMA con leucocitos entre 25.000 y 1.000.000/mm³, LLA con menos de 100.000 leucocitos/mm³ y elevación de la LDH menor a 2 veces el límite superior. Un consenso de expertos recomendó que para pacientes con riesgo intermedio de desarrollar SLTA se haga

seguimiento de complicaciones por SLTA, se administre hidratación intensiva y alopurinol en dosis de 100-300 mg/8h via oral (Cairo, 2010).

Evidencia clínica

Un metanálisis con un ECA y 4 ensayos controlados con 794 pacientes evaluó el uso de urato oxidasa en dosis de 0,2 mg/kg *versus* 0,15 mg/kg comparado con placebo, no tratamiento u otro tipo de tratamiento como alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa). El único ECA incluido no encontró diferencias en mortalidad o falla renal. Al comparar la efectividad de la urato oxidasa *versus* el alopurinol se encontró que la primera fue más efectiva en la reducción rápida de la hiperuricemia; empero es incierto que el uso rutinario de urato oxidasa sea efectivo para la prevención del SLTA o reduzca la mortalidad o la falla renal asociada en el SLTA en niños con cáncer (Cheuck, 2010).

Goldman (2001) analizó en un ECA a 52 pacientes pediátricos con malignidades hematológicas, y evaluó el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de ácido úrico en las primeras 96 horas y encontró que la reducción del ácido úrico a las 4 horas al comparar rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 a 7 días) con alopurinol (10 mg/kg/día por 5 a 7 días) fue significativamente mayor en el grupo de la rasburicasa (RR: 19,09, IC_{95%} 1,28-285,41%). En los pacientes hiperuricémicos el control del ácido úrico sérico en el grupo de rasburicasa fue a las 4 horas y en el grupo de alopurinol a las 23,9 horas. La reducción se observó en pacientes con LLA y con LNH.

En un ECC con 36 pacientes pediátricos se evaluó la disminución de los niveles séricos de ácido úrico cuando se utilizó rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 días) en malignidades hematológicas; los resultados se compararon con un grupo control histórico de 14 pacientes y se encontró que la reducción del nivel inicial de ácido úrico sérico a las 4 horas fue significativa (de 343 µmol/L a 58 µmol/L, p<0,001). En el grupo control histórico se observó reducción del ácido úrico a las 61 horas con alopurinol (Renyi, 2007).

Kikuchi evaluó 30 pacientes diagnosticados con malignidades hematológicas. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de dosis de rasburicasa (0,15 o 0,20 mg/Kg). Las concentraciones séricas basales en promedio de ácido úrico se redujeron en un 84,8% (IC_{95%} 76,7-92,9%) y 92,9% (IC_{95%} 88,7-97,0%), luego de la administrar rasburicasa con dosis de 0,15 y 0,20 mg/Kg, respectivamente. Las reducciones en el nivel de ácido úrico sérico fueron

similares entre los dos grupos a las 24 h de la última administración de rasburicasa en el día 6 (aproximadamente del 88%). Como evento adverso se documentó el riesgo de hemólisis inducida por rasburicasa, que puede causar anemia hemolítica y metahemoglobinemia, riesgo aún mayor en pacientes con deficiencia de G6PD debido a la acumulación de peróxido de hidrógeno.

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de rasburicasa en los pacientes con alto riesgo de desarrollar el SLTA (LLA, LNH y LMA).

Recomendación: Fuerte a favor

- En pacientes con niveles elevados de ácido úrico sérico, se sugiere usar rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.
- **Recomendación: Débil a favor**

Bibliografia

1. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leukemia Lymphoma* 2003;**44**(1):77–83.
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. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A Jr, Laadem A, Seiter K Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Mar;**19**(2):212-20. Epub 2009 May 21.
5. Hochberg J, CairoMS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* | 2008; **93**(1):9-13
6. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, Nagatoshi Y, Asami K, Horibe K, Makimoto A, Tsukimoto I. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009 Nov;**90**(4):492-500. Epub 2009 Aug 22.
7. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, Porter DL, Perl A, Stadtmauer E, Tsai D, Gewirtz A, Luger SM. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006 May;**47**(5):877-83.
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. 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.

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 sino además 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 el tratamiento (Long, 2009).

Evidencia clínica

Una revisión sistemática mixta identificó 19 artículos que buscaron comprender los efectos psicológicos de la terminación del tratamiento en niños y adolescentes con cáncer. Los pacientes presentaron cambios de humor, baja autoestima, disminución del funcionamiento motor, ansiedad, depresión, dificultades para aprender y problemas para dormir. El estrés de los padres en el momento del diagnóstico se correlacionó con el ajuste psicológico de los niños después del tratamiento. Los niños que terminaron el tratamiento tuvieron mejor comportamiento social y salud mental que quienes no terminaron (Wakerfield, 2010. *Nivel de evidencia 2++*).

La imagen corporal es un constructo multidimensional que incluye autopercepciones, actitudes, pensamientos, creencias y sentimientos. Una revisión sistemática no identificó diferencias de la imagen corporal entre niños y adolescentes. Los hombres se acoplaron con mayor facilidad a los cambios corporales que las mujeres. Al inicio del tratamiento no se identificaron cambios importantes de la imagen corporal, pero durante la remisión, se presentó un retraimiento de las interacciones sociales y baja autoestima. Los pacientes afectados en su imagen corporal presentaron mayor ansiedad, depresión y problemas de comportamiento. El apoyo familiar y del personal médico moderó los efectos de la imagen corporal en los pacientes pediátricos, lo cual facilitó la reintegración a las actividades normales de la vida cotidiana (Fan, 2009. *Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio pseudo-experimental comparó los problemas psicológicos de 132 niños con cáncer durante los primeros 6 meses de tratamiento frente a 100 niños del grupo control. El puntaje Rutter se utilizó para medir la condición psicológica de los participantes y no se encontraron

diferencias por tipo de cáncer ($p>0,05$). Las principales alteraciones emocionales identificadas fueron hiperactividad, ansiedad y neurosis (Gerali, 2011. Nivel de evidencia, 2+).

Recomendación:

El personal de salud debe reconocer los cambios emocionales que presentan los pacientes y deben brindar apoyo durante el tratamiento.

Grado de recomendación: B

Bibliografía

1. Fan S, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body image* 2009. 6: 247-256
2. 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
3. Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 Mar;14(1):57-88.
4. Wakefield C, McLoone J, Goodenough B, Lenthén 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

EFFECTIVIDAD DE LOS CARDIOPROTECTORES

Introducción

La sobrevida cada vez mayor en la población pediátrica con cáncer ha hecho evidente los efectos tóxicos tardíos de los agentes de quimioterapia usados durante el tratamiento, dentro de los cuales se incluyen las antraciclinas, que se han asociado con toxicidad cardíaca aguda y tardía. Las antraciclinas son parte de muchos regímenes citotóxicos, como elementos muy importantes en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Su efecto antineoplásico está mediado por la inhibición de la síntesis, transcripción y replicación del ADN, al mismo tiempo, se generan radicales libres derivados de oxígeno que usan el hierro como cofactor. Los radicales libres causan daño directo a las proteínas, los lípidos y el ADN. Adicionalmente, el estrés oxidativo induce apoptosis en las células del músculo cardíaco.

Los cardioprotectores, como el dexrazoxane, son medicamentos que previenen el daño vascular coronario y de los miocitos cardíacos al disminuir la formación de radicales libres, los cuales son tóxicos para el corazón. Se usan en conjunto con las antraciclinas debido a la toxicidad cardíaca de estas. Algunas formas indirectas de evaluar tal toxicidad son con los niveles séricos de troponina y la medición de la fracción de eyección (FEVI) y de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) (Steven, 2004).

Evidencia clínica

Una revisión sistemática de ensayos clínicos evaluó el riesgo de cardiotoxicidad temprana y tardía con el uso de antraciclinas en pacientes adultos y niños con diferentes tipos de cáncer (mama, ovario, linfoma, mieloma o sarcoma). La cardiotoxicidad clínica fue significativamente mayor con el uso de antraciclinas comparadas con mitoxantrona (OR: 2,88, IC_{95%} 1,29-6,44%) y con el uso de bolos de antraciclinas comparadas con infusiones continuas (OR: 4,13, IC_{95%} 1,75-9,72%). El riesgo de cardiotoxicidad fue significativamente menor con epirubicina comparada con doxorubicina (OR: 0,39, IC_{95%} 0,20-0,78%), con el uso de epirubicina liposomal comparado con doxorubicina no liposomal (OR: 0,18, IC_{95%} 0,08-0,38%) y con el uso concomitante de un agente cardioprotector (OR: 0,21, IC_{95%} 0,13-0,33) (Smith, 2010).

Una revisión sistemática incluyó 25 estudios con 2.569 pacientes en, que presentaron patologías como LLA, LH, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms y otros tumores. Se encontró que la frecuencia de cardiopatía subclínica fue diferente entre los diversos estudios desde 0% hasta 57%. En general, en el subgrupo tratado con dosis acumulada de antraciclinas mayor a 300 mg/m², la frecuencia de cardiopatía fue del 15,5%, y el 27,8% presentó una fracción de acortamiento (SF) anormal comparado con el grupo tratado con dosis menores de 300 mg/m² (0-15,2%) (Kremer, 2002).

En relación a las segundas neoplasias asociadas en algunos estudios a dexrazoxane, se encontró un estudio de 205 pacientes con LLA de alto riesgo que evaluó doxorubicina y doxorubicina con dexrazoxane. No se encontraron diferencias en la incidencia de segundas neoplasias malignas entre el grupo que recibió dexrazoxane y el que no ($p=0,66$). Ningún paciente tratado con dexrazoxane presentó neoplasia maligna secundaria (NMS). Con un seguimiento medio de 6,2 años, la incidencia acumulada a los 5 años de NMS para los pacientes asignados a recibir dexrazoxane fue cero (Barry, 2008).

Tebbi (2007) realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que evaluó la efectividad y seguridad del uso de dexrazoxano (DRZ) en pacientes con LH, menores de 21 años, con estados I, II y III 1A sin enfermedad voluminosa que recibieron tratamiento con ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) o ABVE-PC (ABVE con prednisolona y ciclofosfamida). El corto tiempo de seguimiento de los pacientes de este estudio no ha permitido evaluar el efecto cardioprotector del DRZ. Los autores han reportado que aunque la adición de DRZ a la terapia de tratamiento en pacientes con LH no cambió la respuesta temprana ni aumentó la tasa de supervivencia, si aumentó la aparición de NMS como tumores sólidos (carcinoma papilar de tiroides u osteosarcoma) y leucemia mieloide aguda, que sin ser estadísticamente significativa, se ha considerado clínicamente significativa (tasa de incidencia acumulada a 4 años del 3,43% en el grupo con DRZ *versus* 0,85% en el grupo sin DRZ) ($p=0,06$).

Lipshukz (2010) realizó un ensayo clínico en el que analizó 100 niños tratados con doxorubicina y 105 con doxorubicina más dexrazoxano en LLA de alto riesgo. Se encontró una SL para el uso de doxorubicina del 77% (IC_{95%} 67-84%) *versus* doxorubicina mas dexrazoxano del 76% (IC_{95%} 67-84%, $p=0,99$), fracción eyección con doxorubicina se redujo -0.82 *versus* doxorubicina mas dexrazoxane -0.41 (diferencia -0.41, IC_{95%} 1,07-0,26).

RECOMENDACIONES:

- No existe evidencia precisa para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o la formulación de formas liposomales de las antraciclinas.
Fuerza de recomendación: Incierta
- Mejorar el monitoreo y la evaluación 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 .
Buena práctica

Investigaciones futuras

Se requieren estudios clínicos controlados, y aleatorizados con un período de seguimiento prolongado para identificar la importancia de los factores de riesgo y las consecuencias de la cardiotoxicidad relacionada a las antraciclinas, además de la necesidad de evaluar nuevas tecnologías para estimar el potencial de daño cardíaco sin alterar la eficacia antitumoral de las antraciclinas.

Bibilografía

1. Bryant, J Picot, G Levitt, I Sullivan, L Baxter and A Clegg. Cardioprotection aGPCnst the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic reviewHealth Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 27.
2. 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.
3. Kremer L C, van der Pal H J, Offringa M, van Dalen E C, Voute P A Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review . Annals of Oncology. 2002. VOL: 13(6) PAG: 819-829
4. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et Al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):950-61.
5. 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
6. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Sposto R, Chauvenet A, Schwartz Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. CL. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):493-500.

PLAN DE ACTUALIZACION

El objetivo de la actualización es actualizar el contenido de las versiones anteriores de la Guía de práctica clínica.

Las actividades a desarrollar pretenden:

1. Actualizar las recomendaciones cada 3 años a partir de la fecha de la última búsqueda de la literatura.
2. Actualizar la evidencia científica que apoya las recomendaciones.
3. Construir un formato que permita identificar fácilmente las modificaciones realizadas a las recomendaciones.
4. Proponer una serie de indicadores de proceso y seguimiento.

METODOLOGIA

De manera global, la actualización debe tener los siguientes pasos:

Conformación del grupo actualizador (GA)

Para el proceso de actualización se debe conformar un equipo actualizador que incluya a los diferentes grupos de interés. Cada uno de los miembros debe diligenciar un formato de conflicto de intereses durante la elaboración de las GPC.

Busqueda de la evidencia

El GA debe actualizar las estrategias de búsqueda incluyendo términos de nuevas tecnologías o medicamentos. La búsqueda debe realizarla a partir de la fecha de búsqueda reportada en la Guía de práctica clínica.

Selección y evaluación de la evidencia

El proceso de selección y evaluación de la evidencia se realizará siguiendo la metodología estándar más rigurosa. Las modificaciones deberán ser reportadas en el texto de la guía.

Formulación de recomendaciones

El proceso de reformulación de las recomendaciones considerará toda la evidencia y a través de metodología de consenso formal e informal determinará si las recomendaciones deberán ser o no modificadas.

Documento final

El texto final de la guía actualizada debe mostrar claramente si se realizaron o no modificaciones a las recomendaciones originales y cuales son los cambios. Así como los cambios realizados durante el proceso.

PLAN DE IMPLEMENTACION

INTRODUCCIÓN

Este documento contiene las Recomendaciones generales y específicas para la Implementación de la Guía de práctica clínica para el Tratamiento para la detección temprana, diagnóstico, atención integral y seguimiento de leucemias y linfomas, la cual hace parte del conjunto de Guías desarrolladas por la Universidad Nacional de Colombia.

Las recomendaciones contenidas en este documento, están construidas entendiendo que una Guía de práctica clínica corresponde en sí misma a una Tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar desarrollo de metodologías y técnicas apropiada para su incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización.

Puesto que una Tecnología en Salud corresponde a un conjunto de conocimientos empíricos o científicos necesarios y suficientes para la solución de un problema práctico, la GPC LEUCEMIAS Y LINFOMAS es una Tecnología en Salud, para cuya implementación no es suficiente con la existencia del documento que la identifica, sino el desarrollo de capacidades entre las personas y organizaciones de tal manera que aquella pueda ser incorporada con éxito en la gestión organizacional, institucional y social.

Es importante enfatizar, que sin el desarrollo de capacidades para la incorporación de tecnologías en la gestión organizacional, es probable que una tecnología como la GPC, no contribuya efectivamente con la solución de los problemas que le brindan sentido

OBJETIVOS

- a) Proponer estrategias generales para la disseminación, difusión e implementación de la GPC en el territorio nacional.
- b) Sugerir estrategias específicas para la implementación en los diferentes grupos de usuarios instituciones, profesionales y pacientes
- c) Lograr que los profesionales usuarios directos e indirectos de la GPC se apropien del conocimiento sobre los fundamentos, usos, aplicaciones y adopten la misma en sus escenarios de trabajo.
- d) Propiciar en el territorio nacional, escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre la GPC que aseguren su adecuada utilización e implementación.

ALCANCE

Las sugerencias contenidas en el presente plan de implementación son de orden nacional. Se espera que todas las Instituciones gubernamentales y no gubernamentales a nivel nacional, departamental y municipal adopten la GPC en un plazo no mayor de tres años, a partir de la promulgación oficial del Ministerio de Salud y Protección Social.

RECOMENDACIONES CLAVE

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Se recomienda 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)

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de LLA tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia, inmunofenotipo por citometría de flujo y citogenética para el diagnóstico confirmatorio.

Se recomienda que los adolescentes con diagnóstico de LLA reciban protocolos pediátricos con vigilancia de complicaciones y toxicidad.

Se recomienda la citología convencional para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de LLA realizar estratificación de riesgo teniendo en cuenta respuesta al día 8 en sangre periférica y EMR día 15 y fin de inducción en médula ósea.

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA de bajo riesgo tratamiento con menos intensidad/ dosis que incluya fase de inducción con 2 dosis de antraciclina, 1 o 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 1-2 gr/M2, profilaxis intratecal con solo MTX y terapia de mantenimiento hasta completar 2 años total.

Se recomienda para los pacientes con diagnóstico de LLA linaje T y de alto riesgo: dosis de metotrexate a 5 gr/m2 en infusión de 24h en la fase de consolidación, triple intratecal

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de LLA de riesgo intermedio y alto tratamiento con mas intensidad/ dosis que incluya fase de inducción, una o dos reinducciones, 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 5 gr/M2, profilaxis intratecal con MTX, Citarabina y DXM y terapia de mantenimiento hasta completar 2 años total.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Se recomienda utilizar la clasificación de riesgo para dirigir el tratamiento de las Leucemia mieloide aguda de novo en niños, niñas y adolescentes < 15 años.

Se recomienda la utilización de Daunorubicina en dosis 60 mg/m²/día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m²/día en infusión continua por 7 días .

No se recomienda en el momento 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

Para el grupo de Riesgo favorable. No se recomienda llevar a estos pacientes a trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas, así tengan hermano compatible

Para el Grupo de riesgo intermedio: Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablatoivo, si tiene donante

Para el grupo de pacientes de alto riesgo: Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablatoivo como consolidación

Para ninguno de los grupos de riesgo se recomienda continuar con terapia de mantenimiento

ACTORES CLAVE EN EL PROCESO DE IMPLEMENTACION

Las estrategias contempladas en el Plan de implementación están dirigidas a la población profesional que se desempeñe en cualquiera de las áreas de interés de la guía de práctica clínica.

El grupo objetivo de profesionales, se encuentra dividido en dos subgrupos, a los que se debe llegar, con el fin de que se conviertan en facilitadores de estrategias de implementación propuestas en el presente plan.

a. Usuarios directos de las guías de práctica clínica:

El primer grupo se refiere a los profesionales en salud que se desempeñan en las diferentes áreas descritas a continuación, para quienes el Plan de implementación garantiza actividades que abarquen los niveles de difusión, disseminación y capacitación.

- Para los aspectos clínicos de factores de riesgo, detección oportuna y algunas recomendaciones de seguimiento, los usuarios son los médicos, pediatras del primer nivel de atención.

- Para los aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, los usuarios son los hematooncólogos pediatras.
- Formuladores de política en la planificación, ejecución y evaluación en salud (Instituto Nacional de Salud, CRES, Superintendencia de Salud, etc)
- Profesionales del sector académico, encargados de la formación de profesionales de salud.
- Investigadores en los diferentes campos de la salud
- Administradores de servicios de salud
- Auditores en salud

Es importante destacar que el grupo de Usuarios Directos comprende a todos los profesionales del Ministerio de la Protección Social y de las instituciones que en el nivel nacional están encargadas de la coordinación, seguimiento e implementación de la guía de práctica clínica.

El proceso de implementación en este grupo de usuarios se concentrará en las estrategias y actividades que las entidades gubernamentales llevarán a cabo para la implementación de la GPC en instituciones prestadoras de servicios, instituciones educativas y asociaciones de profesionales.

Es importante que cada institución cuente con una persona líder que se encargue del proceso de implementación de la guía; podría ser un profesional del grupo de garantía de la calidad o un especialista en hemato-oncología pediátrica que lidere el grupo de la institución para el proceso de adopción de la guía.

b. Usuarios indirectos de las guías (otros profesionales):

El segundo grupo está conformado por profesionales del área de la salud y de otros campos, que trabajan temas de salud en general.

El Plan de implementación garantizará actividades de información y comunicación que les permita usar adecuadamente la guía en sus sitios de trabajo,

- Profesionales de la salud: médicos, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, etc.
- Profesionales de otros campos que aborden los temas de salud: economistas, abogados, administradores de empresas, politólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud: directores de IPS, EPS, secretarios de salud, directores de departamentos de salud pública, entre otros.
- Pacientes beneficiarios de las guías o sus padres o cuidadores, con quienes se realizarán actividades de información y comunicación, centradas en las recomendaciones de las guías, abordadas en las guías de pacientes, elaboradas como estrategia para fortalecer la adhesión a las guías.

1. ANALISIS DEL CONTEXTO LOCAL

Las GPC son un elemento central en el marco del Sistema Obligatorio de Garantía de la Calidad de Atención en Salud, que busca mantener y mejorar la calidad de los servicios de salud en el país, por tal razón se hace necesario que estas sean incorporadas e implementadas efectivamente dentro de los componentes del sistema.

Para mejorar y facilitar el proceso implementación de las GPC, es importante revisar la normatividad vigente en salud a nivel nacional e internacional, de manera que se puedan identificar las barreras normativas existentes y entonces armonizar la GPC con el fin de evitar que las recomendaciones emitidas vayan en una dirección opuesta a lo que se ha planteado en materia normativa para el tratamiento de la condición objeto de la GPC.

Para surtir este proceso, se realizó una búsqueda en los sitios web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, UNICEF y UNIFEM; Para la identificación de la normatividad nacional se buscó en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Nacional de Planeación y Supersalud, adicionalmente, se realizó una búsqueda de normatividad específica para el tema de cáncer y leucemias en el país.

Una vez revisadas las normas en las que se enmarca la GPC leucemias linfomas en niños, se identificó que en general existe una ventana de oportunidad para el proceso de implementación y adopción de las GPC en el contexto nacional, dada la importancia que ha tomado la calidad en la prestación de los servicios de salud, sumado a la existencia de un marco de política pública específico para atención integral del cáncer en la niñez y el código de adolescencia. Este se constituye en un elemento importante para lograr la efectividad de la implementación pues es necesario contar con un entorno favorable y apoyo político y social.

1.1. Descripción del ambiente local y las políticas de salud que favorecen la implementación de las GPC

En Colombia existe una amplia normatividad general en salud en donde las guías de atención se articulan: el artículo 49 de la constitución política de 1991, en el cual la atención en salud es declarada como un servicio público a cargo del estado; la ley 100 de 1993 mediante la cual se crea el Sistema General de Seguridad Social en Salud, la ley 1438 de 2011 que establece en el artículo 96 la necesidad de generar guías de atención basadas en evidencia y los artículos 153 y 177 que establecen el deber de atender a los pacientes de acuerdo con la evidencia científica y establecer procedimientos para controlar la atención integral, eficiente, oportuna y de calidad en los servicios.

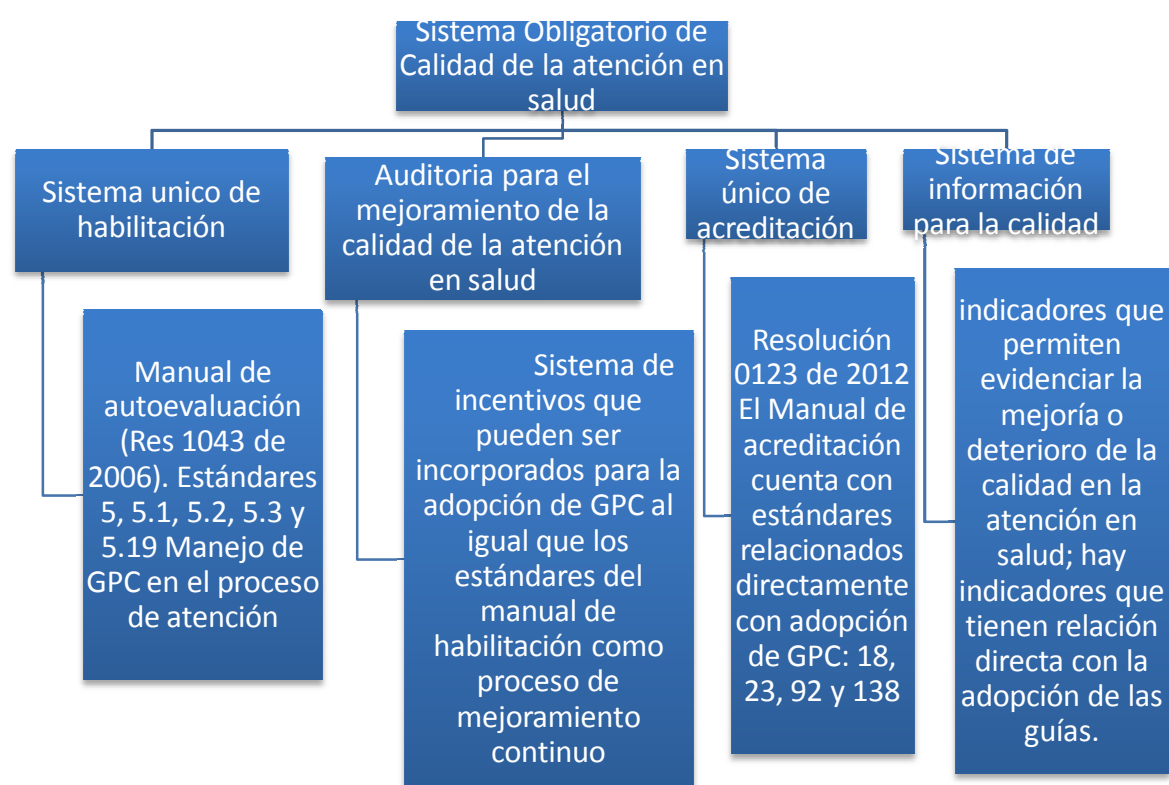
El Plan Nacional de Salud Pública reglamentado mediante el decreto 3039 de 2007 demanda la evaluación permanente del acceso, oportunidad, calidad, pertinencia y grado de satisfacción de los usuarios y entre otros lineamientos, plantea la necesidad de definir normas técnicas y

Guia de práctica clínicabasadas en la evidencia para estandarizar la atención en los procesos del POS.

Al ser las Guia de práctica clínicauna herramienta para el mejoramiento de la calidad en la prestación de los servicios de salud, estas deben ser adoptadas dentro del sistema obligatorio de calidad de la atención en salud que fue creado mediante el Decreto 1011 de 2006.

Como se presenta en la figura 1, el sistema obligatorio de calidad de la atención en salud se encuentra dividido en 4 subsistemas dentro de los cuales las guías de atención integral son un elemento importante para su adecuado funcionamiento; el sistema de habilitación, el sistema de auditoría, el sistema de acreditación y el sistema de información que cuentan con manuales en los cuales existen definidos claramente estándares específicos con el manejo de Guia de práctica clínicaen el marco de la atención a los pacientes. El manual de acreditación es de obligatorio cumplimiento para las instituciones que se encuentren en este proceso. Para las demás que no están en proceso de acreditación, solamente debe tenerse en cuenta el manual de habilitación al cual se le hace seguimiento mediante la auditoría como una estrategia para el mejoramiento de la calidad. Por su parte, el subsistema de información permite evidenciar la mejoría o deterioro de la calidad en la atención en salud.

Figura 1. Esquema Sistema Obligatorio de Calidad de la atención en salud



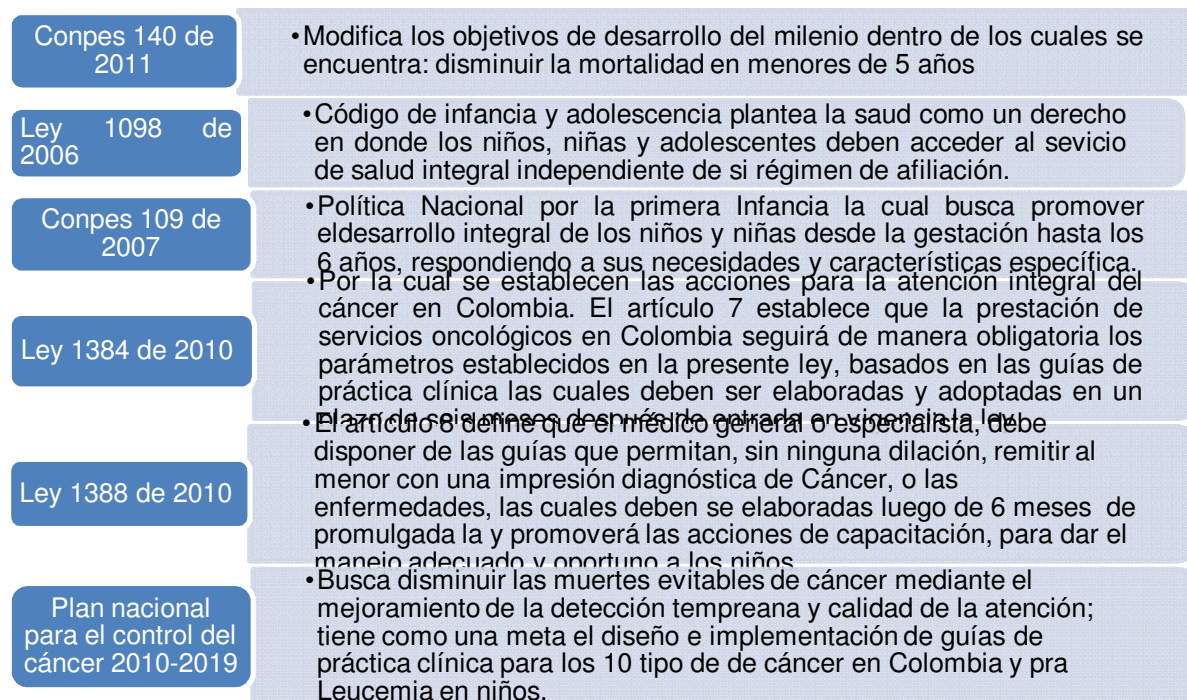
Adicional a los cuatro componentes del sistema de garantía de la calidad existen otros lineamientos normativos que se convierten en una ventana de oportunidad a nivel nacional para el ejercicio de adopción de las guías de práctica clínica dentro de los que se encuentran:

- a. Guía técnica “buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud” 2010; aunque No es de obligatoria aplicación para las instituciones, es de obligatorio cumplimiento dentro del proceso de acreditación. Esta guía técnica sugiere el desarrollo o adopción de las guías de práctica clínica basada en la evidencia como procedimientos de estandarización que permiten mejorar la seguridad del paciente.
- b. Política Nacional de Seguridad del Paciente: en la cual se define como seguridad del paciente el “conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de salud o de mitigar sus consecuencias”.

Respecto a la normatividad en salud específica para cáncer, niñez y adolescencia, se evidencian en el país recientes desarrollos que hacen un especial énfasis en la importancia de la adopción de Guía de práctica clínica como herramientas para mejorar la calidad en la prestación de los servicios y disminuir la mortalidad evitable por cáncer en Colombia, así como el diagnóstico temprano y tratamiento a partir de intervenciones basadas en la evidencia científica.

La figura No 2 presenta la normatividad vigente en salud, específicamente para la atención del cáncer y la niñez con cáncer, haciendo énfasis en los artículos en los cuales se señalan las guías de práctica clínica como herramientas importantes dentro de la prestación de los servicios.

Figura 2. Normatividad en salud para niños, niñas y adolescentes y en cáncer general e infantil en Colombia



A pesar de la ventana de oportunidad identificada en la normatividad vigente, es importante que las GPC sean acogidas en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Colombia oficialmente por el Ministerio de Protección Social en los diferentes planes de beneficios existentes tanto subsidiado como contributivo, para que se facilite el proceso de adopción en los diferentes niveles de atención en el país, sin generar incongruencias entre lo establecido en las guías y lo que se encuentra vigente en la normatividad a nivel nacional.

Una vez surtido este paso de promulgación oficial por parte del Ministerio, la Comisión de regulación en Salud CRES deberá surtir el proceso de actualización del Plan Obligatorio de Salud para incorporar las intervenciones derivadas de las recomendaciones de la GPC. Una vez finalizados estos dos pasos, debe realizarse un proceso de preparación y adecuación institucional para la adopción de las guías, el cual se encuentra descrito en el plan de implementación general de las GPC preparado por la ALIANZA CINETS para el país, y que está centrado en procesos de formación con multiplicadores y nodos regionales para la asistencia técnica.

2. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS

Con el fin de dar cuenta del nivel de aplicabilidad de las recomendaciones de la guía se realizaron dos procesos: 1) la revisión de la inclusión de los medicamentos y procedimientos recomendados por la GPC en el acuerdo 029 de 2010 de la CRES y 2) la aplicación del GLIA y análisis de implementabilidad por parte del grupo desarrollador

Como producto de la revisión del acuerdo 029 se identificó que algunas de las recomendaciones elaboradas para las guías plantean procedimientos y/o medicamentos que no hacen parte de los planes de beneficios, generando una limitación para el proceso de adopción de las guías hasta que estos sean incorporados en el POS, adicionalmente se identificó como barrera administrativa el hecho de que para acceder a los esquemas de quimioterapia se requiere un tiempo mínimo de cotización de hasta 26 semanas según la Ley 1122 de 2007, excepto para atención inicial de urgencias.

La tabla No 1 se describen las intervenciones no incluidas en el POS

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
SUBGUÍA LLA				
Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad/dosis que incluyan corticoide (prednisolona 60mg/m2), asparaginasa (5000 u/m2 x 8 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina a 30 mg/m2 semanal x 2 dosis		Daunorrubicina		
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/m2),				

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
asparaginasa (5000 u/m2 x 8 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina daunorrubicina o doxorrubicina (30 mg/m2 semanal x 4 semanas)				
Se recomienda en la fase de inducción el uso de la prednisona a 60 mg/m2 y en la post-inducción dexametasona oral en dosis de 6-10 mg/m2				
Se recomienda para los pacientes de bajo riesgo en la fase de inducción dos dosis de daunorrubicina y para los de riesgo intermedio y alto cuatro dosis de daunorrubicina a 30 mg/m2.				
En la terapia de pos inducción se debe usar como esteroide la dexametasona (6-10 mg/m2/día) y en la mantenimiento mercaptopurina (50-75 mg/m2/día) y metotrexate(20-25 mg/m2/ semanal)				
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),				

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
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.				
SUBGUÍA LMA				
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.				RT - PCR, FISH
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				FISH
Se recomienda realizar estudios de HLA clase I y II del paciente, hermanos y padres biológicos lo más rápidamente luego de confirmar el diagnóstico.				El HLA clase I y II de los hermanos y padres no están en el POS. El HLA de alta resolución, que es necesario para los trasplantes no emparentadosno está en el POS

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
Se recomienda utilizar una clasificación de riesgo para poder dirigir el tratamiento de las LMA de novo.				Para la clasificación de riesgo; las pruebas de biología molecular no se encuentran en el POS. El FISH está en el POS para t(9;22), no para las otras anormalidades genéticas
Se recomienda la utilización de Daunorubicina en dosis 60 mg/m2/día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m2/día en infusión continua por 7 días.		X		
Se recomienda como segunda opción Mitoxantrona 10 a 12 mg/m2/día por 3 días unido con 7 días de Citarabina 100 a 200 mg/m2/día en infusión continua endovenosa		X		
Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablativo como consolidación para este grupo de pacientes.				El trasplante alogénico NO emparentado NO está en el POS

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
Se recomienda esquema de inmunizaciones posteriores al trasplante según delineamientos de ASBMT 2009		Las vacunas de Pneumococo conjugadas no se encuentran en el POS para niños mayores de 5 años. La vacuna hexavalente que incluye: difteria, pertussis acelular, tos ferina, haemophilus influenzae, hepatitis B, polio inactivado: NO se encuentra en el POS La vacuna para hepatitis A NO se encuentra en el POS La vacuna combinada con influenza estacional+AH1N1 NO se encuentra en el POS La vacuna contra el papilomavirus NO se encuentra en el POS.		

BARRERAS DE IMPLEMENTACION

Se ha enfatizado en el proceso sistemático y estructurado que permitió la construcción y desarrollo de esta Guía; sin embargo, esto no es suficiente para asegurar que será aceptada e implementada por los profesionales a quienes va dirigida^{1, 2}; es necesario identificar las barreras y los facilitadores para el cambio, que pudieran estar relacionados con el proceso de implementación. Conocer las barreras y facilitadores fortalece la toma de decisiones y ha sido

¹ Manual de Implementación. Guíasalud.2008
² Pauta para la elaboración, aplicación y evaluación de guías de práctica clínica Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud ETESA - Ministerio de Salud

destacada por varios autores expertos en el tema^{3,4}. Una parte importante del proceso es la clasificación de barreras y facilitadores en el proceso de implementación. Existen varias clasificaciones entre ellas el modelo propuesto por Glor y colaboradores, que propone clasificar las barreras en aquellas relacionadas con el profesional sanitario, el contexto social y el contexto organizativo⁵.

Sin embargo para esta guía se ha adaptado la clasificación del Grupo Cochrane para una Práctica y Organización Sanitaria Efectivas (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care - EPOC)⁶ por considerar que es un listado práctico y completo de las barreras y facilitadores de su implementación. Clasifica las barreras de la siguiente forma: (1) incertidumbre clínica de la gestión de la información, (2) sentido de la competencia, (3) percepción de los riesgos, (4) expectativas del paciente, (5) normas de la práctica, (6) falta de incentivos financieros, (7) limitaciones administrativas y (8) otras.

Como resultado de los procesos que determinaron el nivel de aplicabilidad de las recomendaciones de la guías (siendo el primero la inclusión de medicamentos según el acuerdo 029), se analizaron los resultados de las GLIA y las encuestas efectuadas a los participantes en las diferentes reuniones de consenso a partir de un ejercicio tipo encuesta que permitió la determinación y el análisis de las diferentes barreras y facilitadores dentro de los diferentes grupos que trabajaron para su construcción: clínicos, usuarios, las diferentes sociedades y ONGs. A continuación se muestran los resultados:

Clasificación	Barreras	Facilitadores
---------------	----------	---------------

³ Oxman AD, Thomson MA, Davis DA et al.1995. “No magic bullets: a sistematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice”, CMAJ 153: 1423-1431

⁴ Grimshaw J, Russell I. Achieving health GPCn through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. Qual Health Care 1993;2:4 243-248 doi:10.1136/qshc.2.4.243

⁵ Glor R. Personal paper. Beliefs and evidence in changing clinical practice. BMJ. 1997 August 16; 315(7105): 418–421.

⁶ Cheater F, Baker R, Gillies C, Hearnshaw H, Flottorp S, Robertson N, Shaw EJ, Oxman AD. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005470. DOI: 10.1002/14651858.CD005470.

Administración de la Información acerca de la Incertidumbre clínica	1. Inexistencia de políticas públicas que obliguen a documentar la información 2. Desconocimiento del personal de salud de las guías y protocolos establecidos 3. Falta de comunicación entre las diferentes áreas de manejo del paciente 4. Inexistencia o falta de conocimiento sobre la tecnología 5. Falta de precisión en los diagnósticos tempranos 6. Dificultad para la toma de niveles de metrotexato. 7. Falta de conocimiento serológico del Epstein Barr	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios
Sentido de Competencia	1. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 2. Falta de conocimiento de los pacientes y de sus historias clínicas por parte de los especialistas como los radiólogos al momento de realizar exámenes diagnósticos 3.Falta de entrenamiento del personal de salud	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios
Percepción de los riesgos	1. Educación familiar pobre o inexistente 2. Irradiación a los pacientes para el diagnóstico 3.Falta de autocuidado	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios
Expectativas del paciente	1. Falta de precisión en los diagnósticos tempranos 2. Poco interés por parte de las personas administrativas por falta de conocimiento de los pacientes	1. Motivación para tratarse 2. Buen nivel de educación 3. Campañas de estilo de vida saludable
Normas de la práctica	1. Desconocimiento de la estrategia AIEPI y/o falta de difusión por parte del personal de salud y del equipo médico 2. Políticas tomadas por las EPS 3. Inexistencia o falta de difusión de políticas públicas con respecto a la información actualizada de los pacientes y su condición 4. Medicamentos no incluidos en el POS	1. Personal e salud de primer nivel 2. Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales
Falta de incentivos financieros	1. Motivación económica de las EPS (centralización en determinados lugares) 2. Hemato-Oncólogos pediatras insuficientes sobre todo en territorios lejanos del país. 3. Poca oferta de patólogos especializados	Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

	4. Red insuficiente 6. Falta de personal mejor pago pero más capacitado para el manejo de los pacientes y sus familias	
Limitaciones administrativas	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia o lentitud en los procesos existente en las EPS e IPS 3. Falta de autoreferenciaciones 4. Tipo de contratación de las EPS con respecto a las IPS , al personal de salud , medicos especialistas, etc. 5. Demora en las autorizaciones 6. Red hospitalaria insuficiente 7. Exceso en los trámites administrativos en el proceso de atención para el personal tratante y para el paciente o sus responsables	1. Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales
Otras	1. Fragmentación de la atención 2. Falta de disponibilidad de camas, medicamentos, personal entrenado en clínicas y hospitales, especialmente los de carácter público	1. Ministerio de Salud 2. IPS 3. EPS

Como puede observarse, los factores que limitan el uso de una guía son sumamente variados, razón por la cual es poco probable que existe una “intervención modelo”⁷ La evaluación del contexto local e identificación de tanto de barreras como factores facilitadores permite generar información necesaria para guiar la implementación de guías de una manera más efectiva y segura.

Metodología de identificación de Barreras

La identificación de barreras fue realizada utilizando diferentes estrategias:

- 1. Mesas de trabajo con grupos de interés y pacientes.

Los invitados a las mesas de trabajo (Asociaciones científicas, ONGs, representantes estatales) diligenciaron un formato donde para las recomendaciones de cada aspecto clínico, los participantes podían escribir las barreras potenciales a la implementación y los facilitadores.

- 2. Experiencia del grupo desarrollador.

⁷ Guía de Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de la Salud de la Nación Argentina . 2007

Las barreras para las recomendaciones fueron también identificadas por el grupo desarrollador a través del instrumento GLIA.

3. Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura para identificar las barreras potenciales publicadas a nivel nacional o internacional.

La identificación de las barreras a través de las tres metodologías permitió construir las tablas que se presentan a continuación:

IDENTIFICACION DE LOS FACILITADORES Y BARRERAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Se hizo la identificación de barreras y facilitadores de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y al tipo de intervención que se puede aplicar en cada fase.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

FACTOR DE RIESGO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Se recomienda la alimentación con leche materna a corto y largo plazo. La lactancia materna debe seguir la recomendación de la organización mundial de la salud. Se recomienda evitar la exposición prenatal a rayos X y cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas. Se recomienda que los niños con peso mayor de 4.000 gramos al nacer sean valorados y vigilados por su médico tratante. Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica. 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.	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de políticas públicas que obliguen a documentar la información 3. Pobre educación familiar 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Políticas de la EPS 6. Falta de comunicación 7. Concientización, actitud y motivación del paciente frente a conductas como exposición a leche materna o pesticidas, fungicidas y rayos X	1. Motivación 2. Buen nivel de educación 3. Campañas de estilo de vida saludable 4. Personal e salud de primer nivel 5. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

DETECCIÓN OPORTUNA

Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Recomendación para detección oportuna:</p> <p>Se recomienda 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 Prevalente de la Infancia (AIEPI).</p> <p>Se recomienda realizar un hemograma con extendido de sangre periférica en los niveles básicos de atención</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falta de comunicación 2. Falta de educación 3. Inexistencia de divulgación de la información 3. Desconocimiento de la estrategia y/o falta de difusión AIEPI por parte del personal de salud y del equipo médico 4. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 5. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 6. Exceso de papelería para la información requerida 7. Rutinas de comportamiento del personal de salud 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales 2. La importancia que le da el Ministerio a la accesibilidad a las Guías a la población colombiana 3. Campañas del Ministerio en AIEPI 4. Actualizaciones 5. Facilidad de aplicación de la Estrategia AIEPI

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS AGUDAS		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Recomendación ante la sospecha diagnóstica:</p> <p>Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma 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.</p> <p>El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte,</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de oncólogos pediátricos suficientes especialmente en territorios lejanos del país 3. Sistema de remisión 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Establecer tiempos de consulta mas largos 2. Gestión oportuna de los procesos de referencia para los pacientes 3. Implementación de la ley de cáncer 4.ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de

atencion hospitalaria y de urgencias 24 horas. Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido úrico, hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, coprológico, perfil viral: hepatitis B/C y HIV. La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.	5. Ineficiencia y negligencia de las EPS 6. Pobre comunicación y motivación 7. Motivación económica de las EPS (centralización en determinados lugares)	Salud/Entes territoriales
---	---	---------------------------

DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Recomendación para confirmar diagnóstico: RECOMENDACIONES DE TOMA Y MANIPULACION DE LA MUESTRA <ul style="list-style-type: none">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 y genéticoLa muestra se debe separar en dos tubos, un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para citogenética, inmunología y de biología molecular y un tubo con una muestra de 3mL para estudio morfológico y cariotipo.	<ol style="list-style-type: none">Tiempo limitado de la consulta para documentar la informaciónAusencia de tecnologíasTrabas en el sistema de salud y en las EPSDesconocimiento médico y del personal de saludInexistencia del Sistema de SaludFalta de autoreferencias	<ol style="list-style-type: none">Unificación de los criterios de la Asociación Colombiana de OncoHematologíatiempos necesarios para el diagnósticoACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

ESTADIFICACIÓN INICIAL		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por PCR como prueba para estratificación de riesgo en primera opción dada la alta sensibilidad y especificidad.</p> <p>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.</p> <p>Se recomienda realizar la EMR en médula ósea como predictor de recaída en LLA día 15, fin de inducción y final de tratamiento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de tecnologías en muchas instituciones 2. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones 3. Poca oferta de los patólogos y laboratoristas especializados 4. Inexistencia del Sistema de Salud 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados 2. Tiempos necesarios para la estadificación 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

TRATAMIENTO FASE DE INDUCCIÓN		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del tratamiento sin interrupciones no justificadas</p> <p>Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos con menos intensidad/dosis que incluyan corticoide (prednisolona 60mg/m2), asparaginasa (5000 u/m2 x 8 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas) y antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina a 30 mg/m2 semanal x 2 dosis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inexistencia del Sistema de Salud 2. El tipo de contratación que hacen las EPS facilita la fragmentación e interrupción del tratamiento 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones 4. Ausencia de listado de IPS especializadas Y RED insuficiente 5. Costos 6. Escasez de medicamentos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados 2. Cambio en el sistema con la ley de cáncer infantil 3. Compromiso de las ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales para buscar unidades de calidad

--	--	--

TRATAMIENTO LLA POST INDUCCIÓN		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Se recomienda una reinducción para los pacientes de riesgo bajo que incluye corticoide (Dexametasona 6-10 mg/m2), vincristina, antraciclina, asparaginasa . Se recomienda 1 reintensificación en los pacientes de bajo riesgo y 1 o 2 ciclos de intensificación tardía para los pacientes de riesgo intermedio y riesgo alto Se recomiendan en fase de consolidación para los pacientes de bajo riesgo dosis de metotrexate de 1 a 2,0 gr/m2 en infusión de 24 horas Se recomienda fase de consolidación para para los pacientes con LLA linaje T y de alto riesgo dosis de metotrexate a 5 gr /m2 en infusión de 24 horas En la fase de mantenimiento independiente del riesgo: mercaptopurina (50-75 mg/m2/día) y metotrexate(20-25 mg/m2/ semanal) .Se recomienda el reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexate con base en el recuento de los leucocitos	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención 4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Dificultad para hacer seguimiento de los niveles de MTX 7. Escasez de medicamentos	1. Tratamiento de los centros especializados en cáncer infantil 2. Oncohematólogos pediatras 3. EPS/IPS

<u>TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL y RADIOTERAPIA INTRATECAL</u>		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Todos los pacientes con diagnóstico de LLA se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexate, dexametasona y citarabina. Se recomienda la quimioterapia intratecal solamente con metotrexato en pacientes con LLA de bajo riesgo	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención	1. Desarrollo de las guías nacionales 2. Tratamiento en centros donde se encuentren oncohematólogos pediatras

	4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Dificultad para medir niveles de MTX 7. Escasez de los medicamentos	3. Intervención prioritaria del Estado
--	---	--

RADIOTERAPIA		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
No se recomienda la radioterapia en los pacientes de bajo riesgo Se recomienda radioterapia holoencefálica en los pacientes de riesgo alto y los pacientes con inmunofenotipo T	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. No adherencia a las guías 4. No implementación de la guía	1.Ley de cáncer infantil 2. Conocimiento médico 3. Existencia y aplicación de guías de práctica 4. Oncohematólogos pediatras 5. EPS/IPS. Ministerio

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FACTOR DE RIESGO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>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.</p> <p>Se recomienda interrogar por la historia familiar de cáncer, especialmente si es de origen hematopoyetico durante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LMA.</p> <p>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.</p>	<p>1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información</p> <p>2. Inexistencia de políticas públicas que obliguen a documentar la información</p> <p>3. Pobre educación familiar</p> <p>4. Desconocimiento médico y del personal de salud</p> <p>5. Políticas de la EPS</p> <p>6. Falta de comunicación</p> <p>7. Concientización, actitud y motivación del paciente frente a conductas como exposición a leche materna y consumo de alcohol</p>	<p>1. Motivación</p> <p>2. Buen nivel de educación</p> <p>3. Campañas de estilo de vida saludable</p> <p>4. Personal e salud de primer nivel</p> <p>5. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales</p>

DETECCIÓN OPORTUNA		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Recomendación para detección oportuna:</p> <p>Se recomienda 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</p>	<p>1. Falta de comunicación</p> <p>2. Falta de educación</p> <p>3. Inexistencia de divulgación de la información</p>	<p>1. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales</p> <p>2. La importancia que le da el Ministerio a la accesibilidad</p>

Integral para las Enfermedades Prevalente de la Infancia (AIEPI).	3. Desconocimiento de la estrategia y/o falta de difusión AIEPI por parte del personal de salud y del equipo médico 4. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 5. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 6. Exceso de papelería para la información requerida 7. Rutinas de comportamiento del personal de salud	a las Guías a la población colombiana 3. Campañas del Ministerio en AIEPI 4. Actualizaciones 5. Facilidad de aplicación de la Estrategia AIEPI
---	---	---

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS AGUDAS		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Recomendación ante la sospecha diagnóstica:</p> <p>Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma 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.</p> <p>El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atencion hospitalaria y de urgencias 24 horas.</p> <p>Se recomienda hemograma, extendido de sangre periférico, función hepática, renal, electrolitos, DHL, ácido urico,</p>	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de oncólogos pediátricos suficientes especialmente en territorios lejanos del país 3. Sistema de remisión 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Ineficiencia y negligencia de las EPS 6. Pobre comunicación y motivación 7. Motivación económica de las EPS (centralización en	1. Establecer tiempos de consulta mas largos 2. Gestión oportuna de los procesos de referencia para los pacientes 3. Implementación de la ley de cáncer 4.ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

hemoclasificación, fenotipo del Rh, pruebas de coagulación, perfil viral: hepatitis B/C y HIV	determinados lugares)	
La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.		

DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Recomendación para confirmar diagnóstico:</p> <p>RECOMENDACIONES DE TOMA Y MANIPULACION DE LA MUESTRA</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 y genético. El estudio morfológico se hace los mielogramas realizados con la muestra directamente tomada del aspirado de médula ósea. La muestra se debe separar en dos tubos, un tubo con una muestra de 5mL con EDTA para citogenética e inmunología y un tubo con heparina para muestra de 3mL para el cariotipo. <p>RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO LMA</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico con mielograma con conteo a 500 células, si no es posible realizar el mielograma realizar conteo a 200 células de sangre periférica Se recomienda a todos los 	<ol style="list-style-type: none"> Tiempo limitado de la consulta para documentar la información Ausencia de tecnologías Trabas en el sistema de salud y en las EPS Desconocimiento médico y del personal de salud Inexistencia del Sistema de Salud Falta de autoreferenciaciones Falta de profesionales especializados. Falta de laboratorios especializados 	<ol style="list-style-type: none"> Unificación de los criterios de la Asociación Colombiana de OncoHematología Tiempos necesarios para el diagnóstico ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

<p>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 y genético. El estudio inmunológico y gnético debera 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda realizar citometría de flujo para linaje con los siguientes marcadores: CD34, CD3c,CD79a y/o 19, MPO. 		
--	--	--

ESTADIFICACIÓN INICIAL		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Se recomienda que los pacientes clasificados como de riesgo favorable o de riesgo intermedio pero que presenten enfermedad mínima residual $\geq 1\%$ en medula osea tomada entre el día 12 a 14 de terminado el primer ciclo de inducción, sean reclasificados como de riesgo desfavorable</p> <p>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.</p> <p>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 neutrofilos >1000, plaquetas >100000 y</p>	<ol style="list-style-type: none"> Ausencia de tecnologías en muchas instituciones Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones Poca oferta de los patólogos y laboratoristas especializados Inexistencia del Sistema de Salud 	<ol style="list-style-type: none"> Tratamiento de los pacientes en centros especializados Tiempos necesarios para la estadificación ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

<5% de blastos en el mielograma..		
-----------------------------------	--	--

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del tratamiento sin interrupciones no justificadas</p> <p>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.</p>	<p>1. Inexistencia del Sistema de Salud</p> <p>2. El tipo de contratación que hacen las EPS facilita la fragmentación e interrupción del tratamiento</p> <p>3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones</p> <p>4. Ausencia de listado de IPS especializadas Y RED insuficiente</p> <p>5. Costos</p> <p>6. Escasez de medicamentos</p>	<p>1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados</p> <p>2. Cambio en el sistema con la ley de cáncer infantil</p> <p>3. Compromiso de las ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales para buscar unidades de calidad</p>

TRATAMIENTO POST-REMISION		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
<p>Se recomienda el uso de trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo como consolidación para los pacientes clasificados como riesgo intermedio y que tienen un hermano compatible identico</p>	<p>1. Desconocimiento de los protocolos establecidos</p> <p>2. Demora autorizaciones</p> <p>3. Fragmentación de la atención</p>	<p>1. Tratamiento de los centros especializados en cáncer infantil</p> <p>2. Oncohematólogos peditras</p>

como donante. 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/m2/cada 12 horas por 3 días). Si el paciente no tiene como donante un hermano compatible identico se recomienda colocar 2 a 3 ciclos que incluyan dosis de Citarabina entre 1.5 a 3 gramos/m2/cada 12 horas por 3 días.	4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Dificultad para conseguir donante 7. No aprobación de trasplante por parte de las EPS	3. EPS/IPS
---	---	------------

3. ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACION

A continuación, se presentan las fases que deben llevarse a cabo para la Implementación de la GPC leucemia linfoma y las sugerencias específicas sobre las estrategias a utilizar; el orden y secuencia de los momentos no implica un orden asociado con la manera como aquí se describen. De hecho, varios deben ser simultáneos para lograr su realización y corresponderán a los contextos técnicos y a la gestión que se requiera propiciar para que todo el proceso de implementación se lleve a cabo.

Como estrategias generales que orientan el plan de implementación se tienen en cuenta:

- Lanzamiento: permite que la divulgación de la GPC tenga un buen impacto inicial, aprovechando un acontecimiento (u escenario) relevante relacionado directa o indirectamente con la guía.
- Conformación de alianzas estratégicas: Plantea la divulgación como una coordinación entre estamentos/instituciones. Para la conformación de estas alianzas se debe invitar a todos los actores relacionados con el uso de la guía y la generación de políticas alrededor de la misma (sociedades científicas y educativas e instituciones encargadas de las políticas en salud).
- Difusión en medios especializados e información dirigida: esta técnica busca concentrar la divulgación en medios de comunicación especializados en temas de salud, y políticas públicas relacionadas con la calidad en salud (Aprovechar publicaciones científicas y secciones especiales).
- Presencia en eventos: Determinar presencia en eventos dirigidos al grupo objetivo planteado (conferencias, congresos, seminarios, ferias) en un plazo de tres años a partir del lanzamiento de las guías.
- Elaboración de un módulo de planificación: Esta técnica permite proyectar un determinado número de actividades en los medios de comunicación seleccionados, que se irán desarrollando en la medida que se van alcanzando objetivos parciales de cobertura y frecuencia (determinados por los indicadores y alcances según el cronograma). Este método asegura una presencia constante mediante campañas difundidas en medios durante el periodo de implementación de las guías.

3.1 Fase de alistamiento

Para lograr el desarrollo del plan de implementación, se requiere en primera instancia de un equipo rector o coordinador en el Ministerio de Salud y Protección Social o el Instituto de Evaluación de Tecnologías. El grupo coordinador además debe estar acompañado por profesionales expertos en la GPC de Leucemias y Linfomas (Grupo Especializado o Grupo Temático Especializado).

Este grupo especializado, será quien lidere la implementación de la GPC leucemia linfoma incluyendo asistencia técnica en el territorio nacional para el proceso de adopción.

Algunas funciones recomendadas para el Grupo Especializado en GPC leucemia linfoma son:

- a. Coordinar la ejecución del plan de implementación, lo que implica la gestión necesaria para el proceso de ajustes institucionales necesarios dirigidos hacia la adopción efectiva de la GPC, coordinando la incorporación de la misma como parte de las responsabilidades contenidas en el Manual de Acreditación en Salud, Ambulatorio y Hospitalario Versión 03 – 2011.
- b. Elaborar una resolución oficial de adopción de la guía, promulgada por el Ministerio de Salud y Protección Social, como parte del proceso de legitimación de las mismas en el contexto nacional.
- c. Hacer seguimiento a la CRES en el proceso de incorporación de procedimientos y medicamentos incluidos en la GPC leucemia linfoma dentro de los planes de beneficios del plan obligatorio de salud subsidiado y contributivo.
- d. Brindar asistencia técnica a los departamentos y municipios para el proceso de adopción de la GPC leucemia linfoma.
- e. Desarrollar la gestión de un mecanismo de incentivos institucionales o profesionales por la adopción de la GPC leucemia linfoma, en el marco del sistema general de calidad de la atención en salud y de los sistemas institucionales de incentivos y estímulos.
- f. Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de capacitación y adopción de la GPC leucemia linfoma en los diferentes niveles de atención
- g. Actualizar la GPC leucemia linfoma de acuerdo con la evidencia científica disponible en los tiempos recomendados por el grupo desarrollador de la guía.
- h. Poner en marcha el plan de implementación de la GPC leucemia linfoma.

De la Fase de alistamiento, hace parte lo que se considera esencial para continuar con las Fases siguientes, esto es la realización de una línea de base que consiste en realizar una Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de las instituciones y profesionales involucrados en la Implementación de la GPC leucemia linfoma, cuyo resultado concreto será la identificación de las áreas clave de intervención a nivel organizacional, para que la Implementación sea exitosa.

Esta propuesta hace énfasis en que la implementación de la GPC leucemia linfoma puede ser exitosa, si se conocen las capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en su aplicación, y si se determinan las áreas clave en la que las instituciones deben centrar sus esfuerzos para garantizar su adopción e implementación. Es probable que aunque la GPC leucemia linfoma esté disponible para las IPS y EPS, si las capacidades para incorporarla como una innovación tecnológica no se encuentran disponibles, el documento se preserve sin aplicación.

La línea de base debe hacer la medición en tres grupos de organizaciones:

Grupo 1: todas las IPS Acreditadas en Colombia por el ICONTEC.

Grupo 2: una muestra de IPS habilitadas, con intención de Acreditación.

Grupo 3: una muestra de IPS habilitadas, sin intención de Acreditación.

Los resultados en cada Grupo, podrán brindar indicios al Ministerio de Salud y Protección Social, así como al Instituto de Evaluación de Tecnología, acerca de cuáles son los esfuerzos específicos que resultan necesarios en cada conjunto de instituciones, para la implementación exitosa de la GPC leucemia linfoma.

Definición del horizonte de innovación:

Para la definición del horizonte de innovación se sugiere seguir el siguiente proceso:

1. Identificación de problemas para la implementación de una tecnología como la GPC – leucemia linfoma.
2. Priorización del problema o los problemas a intervenir para la implementación de la tecnología GPC – leucemia linfoma.
3. Análisis de los problemas seleccionados, con la metodología de marco lógico.
4. Análisis de los problemas en relación con los componentes de la tecnología y desde la perspectiva de cada uno de los actores.
5. Disección y caracterización en la perspectiva de cada actor en las cinco celdas capacidades, potencialidades, deficiencias.
6. Disección de las soluciones, analizadas desde los diferentes componentes de tecnología.
7. Formulación del proyecto de la comunidad de práctica.
8. Ejecución del proyecto que contiene el horizonte de innovación.
9. Evaluación.

La metodología para el desarrollo de este proceso, se encuentra detallada en el documento marco de implementación de las guías de la ALIANZA CINETS.

3.2 Fase de difusión y diseminación

Para realizar este proceso es necesario partir de la localización de los profesionales dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo; para esto se proponen las siguientes alternativas:

- Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional que reúnan con mayor eficacia a los profesionales planteados, expertos en el trabajo de leucemias linfomas.
- Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de la GPC leucemia linfoma, tanto en físico como electrónico, teniendo en cuenta todas las sedes principales de estas Instituciones y centrándose en el personal que trabaja directamente con ellas.
- Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones, a través de correo físico, electrónico y los boletines virtuales elaborados por la oficina de comunicaciones del Ministerio o la instancia encargada.
- Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación.
- Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías.
- Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, salud, sociedades científicas o agremiaciones como boletines institucionales o revistas, para difundir la información de las guías y la importancia de su adopción.
- Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo, especialmente en aquellos que tengan alcance nacional y estén reconocidos por los profesionales especialistas en leucemia linfoma. La participación en estos eventos con actividades de las estrategias de Información, básicamente se hace con el fin de informar sobre la existencia de las guías, su importancia y donde conseguir mayor información sobre ellas.
- Énfasis en comunicación interactiva: Dado las características del grupo objetivo, que tiene acceso a estas tecnologías en la mayoría de los casos, se planteará una estrategia de comunicación centrada en medios interactivos. La gran diversificación y la penetración de Internet, lo ha convertido en un medio con el alcance de más alto crecimiento en la historia. Pueden ser dos tipos de medios para esta estrategia de comunicación:

- a) Medios off line: Los que no requieren de conexión a Internet como CDs y DVDs, que deben contener todo el material desarrollado para las estrategias de difusión y disseminación, como conferencias, talleres, cursos virtuales, documentos de las guías, y cualquier otro documento de interés.
- b) Medios on line: Los que requieren de conexión a Internet, estos son un link en el Ministerio o la institución encargada, específico con información de las guías, los Newsletter, todos los tipos de promoción en Internet, la biblioteca virtual, revista electrónica sobre guías, WAP (formato para dispositivos móviles), etc.

Efectos esperados de adecuadas estrategias de difusión, disseminación y adopción de la GPC leucemia linfoma:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con leucemia y linfoma.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología y el conocimiento, con fundamento en los cuales las IPS y las EPS usuarias de las GPC leucemia linfoma, puedan hacer uso inteligente de ese tipo de tecnología, y su uso se convierta en una rutina institucional, y les permita no sólo mejorar su capacidad de respuesta a las demandas específicas de los usuarios de los servicios de salud, sino generar innovaciones de producto o servicio.
- Incremento razonable del uso de los datos y la información para generación de conocimiento entre los médicos y los usuarios.
- Incremento de la capacidad de los especialistas para adoptar las recomendaciones contenidas en la GPC leucemia linfoma, tomando en cuenta por supuesto las preferencias de los pacientes y los límites establecidos en los contenidos del POS.

Evaluación del Desempeño en las Instituciones Públicas:

- En el marco de IPS y EPS públicas, se recomienda que los Profesionales que se encuentren en Carrera Administrativa y que por lo tanto son objeto de Evaluación y Calificación de Servicios, deban incluir en concertación con sus Jefes Inmediatos, Objetivos de Desempeño relacionados con la adherencia a la GPC leucemia linfoma adoptadas por las IPS y las EPS.

Estrategias generales con efecto sobre las IPS y EPS:

- Ajuste a la programación de los planes de Acreditación Institucional.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología, el conocimiento y la innovación, en el marco de los cuales el uso de este tipo de tecnologías tenga efecto no sólo sobre el acto médico o asistencial, sino sobre la generación de conocimiento general en las organizaciones.
- Ajuste de los procesos de habilitación en todos los estándares, de acuerdo con las modificaciones de estructura o de proceso que sean indispensables para que la GPC leucemia linfoma se desarrolle adecuadamente.
- Revisión y ajuste de los Sistemas de Información de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que el Módulo de Historia Clínica Electrónica los Profesionales dispongan del inventario de las GPC elaboradas.
- Ajuste y revisión de las estrategias de Telesalud y Telemedicina de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que incorporen y hagan exigibles la consulta, el uso y la evaluación de la GPC leucemia linfoma.

- Desarrollo de jornadas semestrales de *Innovation jam* sobre GPC leucemia linfoma. Se trata de jornadas de no menos de 4 y no más de 8 horas, en las cuales los profesionales de las instituciones y en general los usuarios de la GPC leucemia linfoma en las IPS y EPS, responden guías orientadoras elaboradas y probadas por la Dirección o Jefatura de Red de Servicios (o la dependencia que haga sus veces), y proponen ajustes o innovaciones sobre la prestación de servicios de salud relacionadas con leucemia y linfoma. Los resultados deben ser usados por la organización para la generación de innovaciones. La participación de los involucrados, probada por el uso de correos electrónicos y la consulta del enlace para la jornada dispuesto en la *home page* de la organización, deben generar puntaje para participación en cursos o congresos, y para la selección de profesionales a los que se brindará atención personalizada para el desarrollo de la GPC leucemia linfoma y otros procesos de mejoramiento.

Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones de Educación Superior con programas de formación en salud con las que las IPS han suscrito Convenios Docente Asistenciales -CDA:

- Revisión y ajuste de los Convenios Docente Asistenciales, de tal manera que sea exigible entre los involucrados en el CDA la consulta y uso de la GPC leucemia linfoma.

Estrategias generales con efecto sobre los formuladores de Políticas Públicas:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con leucemia linfoma.
- Identificación y caracterización de las capacidades institucionales de asistencia técnica y asesoría a las IPS y EPS que implementarán la GPC leucemia linfoma.
- Revisión y ajuste de los procesos que las Autoridades Sanitarias han desarrollado para organizar la red de servicios de salud en sus jurisdicciones, de acuerdo con la competencias establecidas en la normatividad vigente, de tal manera que se desarrollen mecanismos efectivos de asesoría y asistencia técnica a las IPS de su jurisdicción en el desarrollo de capacidades para la implementación y el seguimiento de la GPC leucemia linfoma.

Estrategias generales con efecto sobre los usuarios directos de los servicios de salud:

- Información disponible para las Veedurías Ciudadanas en Salud, de tal manera que retroalimenten a sus representados y a las IPS y EPS en la necesidad del uso y adherencia a la GPC leucemia linfoma.

Incentivos para la implementación de las GPC:

Siempre que se logre el cumplimiento del 80% de los Indicadores contenidos en la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, Dominio Calidad Técnica, subtema Atención Efectiva con GPC, las Instituciones dispondrán del siguiente conjunto de Incentivos:

1. Participación sin costo en cursos que ofrecen Instituciones y Agencias con las que el MSPS tenga convenios de cooperación técnica.
2. Acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GPC bajo la modalidad Convocatoria Institucional.
3. Convocatoria institucional COLCIENCIAS-MSPS-Instituto de Evaluación de Tecnologías-ICONTEC, por un monto hasta por 20 SMMLV por proyecto. Esta convocatoria se desarrollaría dos veces al año, con recursos del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
4. Evaluación sin costo de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GPC por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
5. Apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos.
6. Apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS.
7. Asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos, apoyo para digitación de datos y uso de Teleform, y preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas.

3.3 Formación y capacitación

Esta estrategia estará dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías centrada en un grupo de multiplicadores.

A continuación se presentan los medios y las actividades para desarrollar esta estrategia.

Instituciones educativas como multiplicadoras

Las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, etc) se consideran el “medio” más adecuado para que el ministerio en alianza con estas instituciones desarrollen un componente importante de la estrategia de educación; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos.

Actividades propuestas para este medio:

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas las instituciones educativas, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GPC leucemia linfoma.

- a. Entrega de documento de GPC leucemia linfoma. a las diferentes facultades, departamentos o carreras. Estos documentos deben reemplazar el material empleado hasta la fecha o incorporarlo, es decir se debe modificar este tema de los planes de estudio de medicina, enfermería, nutrición, etc., para asegurar que todos los estudiantes en formación logren el conocimiento y la adecuada utilización de la GPC leucemia linfoma.
- b. Página Web interactiva en donde toda la población objetivo y profesionales puedan encontrar fácilmente y de manera permanente todo el material producido de la GPC leucemia linfoma..
- c. Cursos de formación de multiplicadores de la GPC leucemia linfoma., dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de las guías en el país. Este curso tendrá carácter teórico-práctico, será desarrollado con la participación de miembros de los equipos que participaron activamente en el proceso de definición de las guías. Se sugiere explorar en los grupos de participantes las estrategias metodológicas para realizar esta actividad, con el fin de maximizar el aprendizaje significativo. Con esto se busca generar nodos territoriales que puedan encargarse del proceso educativo en todo el país y de esta forma descentralizar el proceso para facilitar y agilizar la implementación y adopción de la GPC leucemia linfoma.

La selección de los integrantes del grupo de multiplicadores tendrá como criterios: experiencia docente, ubicación geográfica que garantice el cubrimiento de todos los posibles usuarios desde su rol como multiplicador, buen manejo de las tecnologías de información y comunicación entre otros.

Curso Virtual sobre la GPC leucemia linfoma. y su aplicación en plataformas de educación virtual (por ejemplo Blackboard) ya establecidas: Las plataformas de educación virtual (e-Learning) se consideran una herramienta avanzada de tele-enseñanza que permite la transmisión de audio y video de calidad, así como de diapositivas explicativas.

Los alumnos, además de recibir la información preestablecida dentro del curso, pueden interactuar en tiempo real con el profesor mediante audio, video o chat. Consta de un sistema de gestión e información de cursos, alumnos, material y contenido desarrollado en un entorno Web (sistema asíncrono) y un sistema multimedia en tiempo real (sistema síncrono); este sistema permite llegar simultáneamente a un número ilimitado de alumnos conectados a la red.

El cubrimiento amplio y la flexibilidad convierte a este tipo de cursos en una herramienta indispensable para la educación sobre las guías, pues permitirá que todos los profesionales interesados en el tema puedan acceder a educación especializada sobre el mismo, obviando limitaciones inherentes al desplazamiento y disponibilidad de tiempo.

Las universidades también disponen de las plataformas (Blackboard y otras) que se pueden explorar para el desarrollo del curso y la formación de tutores desde los contenidos así como del manejo de las tecnologías de información y comunicación.

Temas sugeridos para cursos de formación en las guías de práctica clínica

- Proceso de construcción de la GPC leucemia linfoma.
- Importancia de la adopción de la GPC leucemia linfoma
- Proceso para la incorporación de la GPC leucemia linfoma en las dinámicas institucionales
- Recomendaciones de la GPC leucemia linfoma
- Flujogramas para la orientación de la práctica clínica
- Talleres (teórico – prácticos) de capacitación a nivel regional para profesionales que ofrezcan los aspectos conceptuales para la aplicación de la GPC leucemia linfoma.

Se recomienda que con estos talleres se llegue a toda la población objetivo de la GPC leucemia linfoma y que sean desarrollados en alianza con universidades formadoras de profesionales en salud. Es importante que dentro del proceso de desarrollo de estos Talleres, se plantee una alternativa resumida del mismo (ponencia/conferencia), con el fin de participar en eventos académicos, foros y encuentros de relevancia para el grupo poblacional objetivo.

Esta actividad forma parte de un conjunto de estrategias educativas que estarán a disposición de todos los profesionales en salud y demás profesionales para cumplir los objetivos del plan de implementación y asegurar la calidad en el desarrollo de los talleres.

Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación.

En la estrategia de educación, los medios interactivos proporcionan información académica sobre las guías de práctica clínica por demanda al público objetivo e incluyen: el Internet y los programas informáticos presentados en el sitio Web o como CD interactivo para su uso sin conexión a Internet.

Actividades propuestas para este medio:

- Disponibilidad de documentos de la GPC leucemia linfoma en pagina Web para su estudio como parte de la aplicación de la propuesta de favorecer la libertad de uso, distribución y reproducción de este documento.
- Disponibilidad de la documentación relacionada y de soporte (biblioteca virtual) para la GPC leucemia linfoma en la página Web.
- Revista electrónica, trimestral sobre la GPC leucemia linfoma con contenido especializado en recomendaciones para su aplicación, divulgación y enseñanza.
- CDs o DVDs con todos los documentos mencionados en los anteriores numerales, para su uso sin conexión a Internet.
- Se propone realizar una biblioteca virtual dentro de la página Web de las guías de práctica clínica para descarga de documentos destinados al equipo de trabajo y al público en general. Se debe contar con disponibilidad documentación relacionada y de soporte sobre las guías de práctica clínica. Para garantizar la dinámica de este medio, requiere la asignación permanente de un grupo de expertos en el tema que coordine la actividad de actualización y/o contacto con usuarios para recoger propuestas, estudiarlas y decidir publicación del material: se propone rotar esta responsabilidad entre grupos de profesionales de instituciones, durante un periodo de dos años.

- Se propone realizar una interfase de actualización interna, clasificada por temas y fechas de publicación, que permita que un equipo de trabajo suba documentos de interés para la comunidad de usuarios, a la biblioteca.
- Presencia académica en eventos: Participación en eventos que estén dirigidos a profesionales pertenecientes al grupo objetivo, por medio de conferencias y talleres. Estos eventos pueden ser encuentros gremiales, coloquios, simposios y congresos, entre otros, a desarrollarse en todo el territorio nacional.
- Conferencias en versiones resumidas para su inclusión en eventos seleccionados dentro de este plan.
- Talleres sobre aspectos específicos de la GPC leucemia linfoma para desarrollar en eventos seleccionados.

4. PLAN DE SEGUIMIENTO Y EVALUACION DE IMPLEMENTACION

En este documento se estima que la implementación de la GPC leucemia linfoma supone no sólo que los Profesionales Médicos dispongan de la adherencia suficiente para que la GPC leucemia linfoma sea desplegada, para lo cual debe disponerse de indicadores que la identifiquen y la midan, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable para que la GPC leucemia linfoma sea implementada, para estimar todo lo cual se propone un Tablero General de Indicadores que busca identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GPC leucemia linfoma.

4.1 Indicadores de evaluación

A continuación se presentan los indicadores, realizados sobre las recomendaciones clave, que permitan hacer seguimiento y evaluación a la implementación de la Guía.

Leucemia Linfoide Aguda

- Proporcion de personal de salud que utiliza el formato de Detección de cáncer de AIEPI**
Número de personal de salud que utiliza el formato del modulo de diagnostico temprano de la Estrategia AIEPI diligenciado en nivel primario y secundario de atención /Número de niños atendidos en el nivel primario y secundario de atención]*100
- Proporcion de niños con sospecha diagnostica y exámenes paraclínicos completos**
[Número de niños con sospecha diagnóstica de LLA con reporte de laboratorios completos/Número de niños con sospecha diagnóstica de LLA]*100
- Proporcion de pacientes adolescentes tratados con protocolos pediátricos**
Número de pacientes adolescentes con diagnostico confirmado de LLA tratados con esquemas pediátricos/Número total de pacientes adolescentes con diagnóstico confirmado de LLA]*100
- Proporcion de pacientes con Citología paradeterminar compromiso de SNC**

[Número de niños con diagnóstico de LLA con estudio de citología convencional/Número total de niños con diagnóstico de LLA]*100

Proporcion de pacientes a quienes se les estratifico el riesgo

[Número de niños con datos de respuesta al día 8 en sangre periférica más EMR al día 15 y fin de la inducción en médula ósea/Número total de niños con diagnóstico de LLA]*100

Proporcion de pacientes pediátricos con LLA de bajo riesgo quienes tuvieron tratamiento adecuado

Número de pacientes pediaticos con LLA de bajo riesgo tratados en fase de inducción con 2 dosis de antraciclina, 1 o 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 1-2 gr/M2, profilaxis intratecal con solo MTX y terapia de mantenimiento, que completan 2 años de terapia / Número total de pacientes pediaticos con diagnósico de LLA de bajo riesgo]*100

Proporcion de pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo y linaje T quienes tuvieron tratamiento adecuado

Número de pacientes pediaticos con LLA de alto riesgo y linaje T tratados dosis de metotrexate a 5 gr/m2 en infusión de 24h en la fase de consolidación y triple intratecal / Número total de pacientes pediaticos con diagnóstico de LLA de alto riesgo y linaje T]*100

Proporcion de pacientes pediátricos con LLA de riesgo intermedioquienes tuvieron tratamiento adecuado

Número depacientes pediaticoscon LLA de riesgo intermedio y alto tratados con una fase de inducción, una o dos reinducciones, 2 intensificaciones, consolidación con MTX a 5 gr/M2, profilaxis intratecal con MTX, Citarabina y DXM y terapia de mantenimiento que completan 2 años en de terapia / Número total de pacientes pediaticos con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto]*100

Leucemia Mieloide Aguda

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMAa quienes se les clasificó el riesgo.

Número depacientes pediaticoscon diagnostico reciente de LMA a quienes se les clasificó el riesgo antes del inicio del tratamiento / Número total de pacientes pediaticos con diagnóstico reciente de LMA]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA quienes recibieron Daunorubicinay Citarabina en la inducción.

Número depacientes pediaticoscon diagnostico de LMA quienes recibieron Daunorubicina en dosis 60 mg/m2/día por 3 días en la inducción como primera elección en conjunto con Citarabina 100-200mg/m2/dia en infusión continua por 7 días ./ Número total de pacientes pediátricos con diagnósicode LMA en fase de inducción]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA quienes no recibieron un tercer medicamento para lapráctica general.

Número depacientes pediaticoscon diagnostico de LMA quienes no recibieron un tercer medicamento para la práctica general./ Número total de pacientes pediaticos con diagnósicode LMA para la práctica general]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA en riesgo favorable que no recibieron trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas

Número depacientes pediaticoscon diagnostico de LMA en riesgo favorable que no recibieron trasplante alogénico con células madres hematopoyéticas, así tengan hermano compatible./ Número total de pacientes pediaticos con diagnósicode LMA en riesgo favorable]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA en riesgo intermedio que recibieron trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo

Número depacientes pediaticos con diagnostico de LMA en riesgo favorable que recibieron trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas compatibles con acondicionamiento mieloablativo, si tiene donante./
Número total de pacientes pediaticos con diagnósicode LMA en riesgo intermedio]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA en riesgo alto que recibieron trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablativo como consolidación.

Número depacientes pediaticos con diagnostico de LMA en riesgo alto que recibieron trasplante trasplante de células madres hematopoyéticas emparentadas o no emparentadas con acondicionamiento mieloablativo como consolidación/ Número total de pacientes pediaticos con diagnósicode LMA en riesgo alto]*100

Proporcion de pacientes pediátricos diagnosticados con LMA que no recibieron terapia de mantenimiento

Número depacientes pediaticos con diagnostico de LMA sin importar el riesgo que no continuaron con terapia de mantenimeinto/ Número total de pacientes pediaticos con diagnósicode LMA]*100

Referencias:

1. <http://www.saludcapital.gov.co/Paginas/auditoriasalud.aspx>
2. Congreso de la República. Ley 100 de 1993. Sistema General de Seguridad Social en Colombia. Bogotá, 1993
3. Congreso de la República Ley 1122 de 2007. Modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y otras disposiciones. Bogotá, 2007
4. Congreso de la República. Ley 1438 de 2010 Por medio del cual se reforma el Sistema de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. Bogotá, 2011.
5. Congreso de la República. Ley 1384 de 2010. Por la cual se establecen las acciones para la atención integral del Cáncer en Colombia. Bogotá, 2010.
6. Congreso de la República. Ley 1388 de 2010. Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. Bogotá, 2010
7. Comisión de Regulación en Salud. Acuerdo 029 de diciembre de 2011. Bogotá, 2011.
8. Ministerio de la protección Social. Plan Nacional para el control de Cáncer 2010 – 2019 Versión preliminar. Bogotá, 2010.
9. Ministerio de la Protección Social. Pautas de Auditoría para el Mejoramiento de la Calidad de la Atención en Salud. Bogotá. 2007
10. Ministerio de la Protección Social. Manual de Acreditación en Salud Ambulatorio y Hospitalario. Colombia, 2011.
11. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1043 de 2006
12. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2680 de 2007
13. Ministerio de la Protección Social. Resolución N° 3763 de 2007
14. Ministerio de la Protección Social. Manual Estándares de acreditación. Direcciones Territoriales de Salud Resolución 3960 de 2008
15. Ministerio de la Protección Social. Resolución 0123 de 2012, nuevo manual de acreditación en salud para el ámbito ambulatorio y hospitalario.
16. Ministerio de la Protección Social. Resolución 163 de 2012. Reglamenta funcionamiento del consejo nacional y consejos departamentales asesores en cáncer infantil. Bogotá, 2012.
17. Sánchez R, Ortiz N, Vargas D, Ardila E. Evaluación de actitudes frente a las guías de práctica clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia 2004;52(4).
18. ROTH Deubel André Noel (2006) Políticas Públicas: Formulación, implementación y evaluación. Ediciones Aurora. Bogotá.
19. MENY, Yves y Thoenig, Jean-Claude (1992). Las Políticas Públicas. Editorial Ariel. Barcelona.España.
20. Pallares, Francesc (1988) Las políticas publicas: el sistema político en acción. Revista de Estudios Políticos (Nueva Época) Núm. 6
21. Dodgson, M. The management of technological innovation. An international and strategic approach, Oxford University Press. Oxford. 2000.
22. Tidd, J. From Knowledge Management to Strategic Competence. Measuring Technological, Market and Organisational Innovation. Imperial College Press. Second Edition. London. 2006. 437 p.
23. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. BMC medical informatics and decision making 2008;8:38.

ANEXOS

ANEXO 1. MODULO ATENCION TEMPRANA

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 ____ T° _____ TA: _____

PREGUNTAR

▪ 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 ____

▪ ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses?
SI ____ NO ____ ¿Cuáles y desde cuándo?

OBSERVACIONES:

OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo)

▪ 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:

- 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 camina

- 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)

CLASIFICAR

POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE

ALGÚN RIESGO DE CÁNCER

POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER

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

EVALUAR	CLASIFICAR	TRATAMIENTO
<div>Uno de los siguientes signos: ▪ Fiebre por más de 7 días sin causa aparente ▪ Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio</div>		<div>➤ Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es posible a un servicio de hospitalización de pediatría</div>

<p>nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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">➢ Debilidad 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>POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE</p>	<ul style="list-style-type: none">➢ 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 controla 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

ANEXO 2. FILTROS DE BUSQUEDA PARA GPC LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDAINFANTIL

FILTRO PEDIATRICO

- 1. Infant
- 2. Child, preschool
- 3. Child
- 4. Children
- 5. Adolescent
- 6. Adolescent*
- 7. Childhood
- 8. Pediatrics
- 9. Minors
- 10. Teen*
- 11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

- 1. Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma
- 2. Acute lymphoblastic leukemia OR ALL
- 3. T-Cell leukemia
- 4. B-Cell leukemia
- 5. Acute Lymphoid Leukemia
- 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- 1. Acute myeloid leukemia
- 2. AML
- 3. Acute erythroleukemia
- 4. Acute erythroblastic leukemia
- 5. Promyelocytic leukemia
- 6. Acute megakaryoblastic leukemia
- 7. Granulocytic leukemia
- 8. Granulocytic sarcoma
- 9. Monocytic leukemia
- 10. Monoblastic leukemia
- 11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO FACTORES DE RIESGO

- 1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficienc\$ OR infant feeding OR Breast Feeding)

- 2. (Risk Factor OR Risk factors OR Causality OR etiology OR Predisposing factor* OR Enabling factor*)
- 3. (Monitoring, Immunologic OR immune status OR Age Factor* OR Genetic Factor* OR gender OR Immunocompetence)
- 4. (Genetic Predisposition OR Genetic susceptibility OR Genetic susceptibilities)
- 5. (Birth Weight OR maternal smoking OR diagnostic x ray OR x ray OR Radiography electricity transmission)
- 6. (Hazardous Substances OR (toxic AND agents) OR Cytotoxins OR Alkylating Agents)
- 7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

- 1. (Early Detection of Cancer OR Early diagnosis)
- 2. (Haemogram OR hemogram OR Hematologic Test OR Blood Cell Count)
- 3. (Cytogenetic* OR Flow Cytometry OR Cytometry OR cell sorting OR Cytofluorometry)
- 4. (Immunohistochemistr\$ OR Immunogold technique OR Immunolabeling technique)
- 5. (Bone Marrow Examination OR Bone Marrow Aspirate OR Bone Marrow Examination*)
- 6. (Cytogenetic Analysis OR Cytogenetic technique* OR molecular technique OR Karyotyping OR Core Binding Factors)
- 7. (Immunologic Tests OR Reverse transcriptase polymerase chain reaction OR RT-PCR OR in situ hybridization, fluorescence OR Fluorescence In Situ Hybridization)
- 8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR#6 OR #7
- 9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7

FILTRO TRATAMIENTOS PROTOCOLOS Y MEDICAMENTOS LH Y LNH

- 1. Drug Therapy
- 2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols
- 3. chemotherapy
- 4. Chemotherapy protocol
- 5. Cancer Treatment Protocol
- 6. Antineoplastic Protocol*
- 7. Radiotherapy
- 8. Cancer therapy
- 9. Cyclophosphamide
- 10. Combined regimen
- 11. Dacarbazine
- 12. Doxorubicin
- 13. Idarubicine
- 14. Prednisone
- 15. Dexamethasone
- 16. Vincristine
- 17. Vinblastine
- 18. Etoposide
- 19. Mechlorethamine

- 20. Hydroxydaunorubicin
- 21. Mesna
- 22. 2-Mercaptoethanesulfonate
- 23. Ifosfamide
- 24. Filgrastim
- 25. granulocyte colony-stimulating factor
- 26. G-CSF
- 27. GHSG
- 28. GHSG-HD
- 29. Epirubicin
- 30. BFM protocol
- 31. St. Jude protocol
- 32. DANA Farber
- 33. Cyclophosphamide
- 34. Imidazole Carboxamide
- 35. Methotrexate
- 36. 6-Mercaptopurine
- 37. Asparaginase
- 38. Erwinia
- 39. Cranial irradiation
- 40. Thioguanine
- 41. Cytarabine
- 42. AIEOP
- 43. EORT
- 44. GIMEMA
- 45. CCG
- 46. GATLA
- 47. Minimal residual disease OR MRD
- 48. BMFT-ALL protocol
- 49. Transplant Recipient
- 50. Bone Marrow Transplantation
- 51. Bone Marrow Grafting
- 52. Transplantation
- 53. Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- 54. Peripheral Blood Stem Cell Transplantation
- 55. Cord Blood Stem Cell Transplantation
- 56. Hematopoietic Stem Cell Transplantation
- 57. Tissue donors
- 58. Matched related donor
- 59. Unrelated donor
- 60. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38
OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48
- 61. #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59

FILTRO PRONOSTICO LH

- 1. (Prognosis OR Pathobiology parameter OR Prognostic factor* OR Biological Markers OR Biological Marker OR biomarker)
- 2. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional Deficiency)
- 3. (Monitoring, Immunologic OR immune status)
- 4. Age Factor*
- 5. Genetic Factor*
- 6. Immunocompetence
- 7. (Immunosuppression OR Immunologic Deficiency Syndromes OR Immunodeficiency)
- 8. Response to treatment
- 9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

ANEXO 3. IDENTIFICACION DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA Y DECISION DE ADAPTACION

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta la recomendación general propuesta por la Guía Metodológica acerca de adaptar guías nacionales y/o internacionales antes que desarrollar de novo guías locales, el paso siguiente en el proceso de desarrollo de las Guía de práctica clínica(GPC) es la búsqueda y calificación de calidad de las Guías de Práctica Clínica (GPC).

La decisión de **desarrollar una guía denovo** depende de varios aspectos entre los cuales cabe destacar: 1) la inexistencia de concordancia entre el alcance y objetivos de las GPC encontradas y las GPC por desarrollar; 2) que los hallazgos no permitan responder a las preguntas relevantes de la GPC por desarrollar; 3) cuando la calificación asignada por DELBI-AGREE es “no recomendada”; 4) cuando no se encuentran disponibles estrategias de búsqueda y tablas de evidencia; 5) cuando hay barreras insalvables para la implementación de las recomendaciones principales por GLIA.

El desarrollo de una guía de novo, de igual forma, seguirá los pasos metodológicos previstos, partiendo de la declaración del conflicto de intereses por parte de los miembros del GDG.

METODOLOGÍA

Siguiendo la metodología propuesta por el manual del Ministerio de Protección Social, a continuación se presentan los pasos metodológicos de esta fase:

1. Búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica:

El GDG realizó una búsqueda sistemática orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles. Una descripción detallada de la estrategia de búsqueda por cada uno de los tópicos de la guía se presenta en las tablas resumen del apartado 1 de la sección resultados del presente documento.

2. Evaluación de Guías de Práctica Clínica identificadas:

Posteriormente el GDG, procedió a la evaluación de la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por 4 evaluadores capacitados quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores.

Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía.

Adicionalmente, de acuerdo a las recomendaciones otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitarán ser revisados y que servirán de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Un resumen del proceso se presenta en las tablas del apartado 2 de la sección resultados del presente documento y las evaluaciones individuales y totales por dominio de cada una de las guías evaluadas se incluyen en Anexo No 1.

3. Decisión de adaptación o desarrollo *de novo*.

Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada sub-guía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o la guía debía realizarse de novo.

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de novo o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de novo de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social.

Un resumen de las decisiones se presenta en la tabla contenida en el apartado No 3 de la sección resultados del presente documento.

RESULTADOS

1. Búsqueda sistemática de GPC:

A continuación se presentan de manera general las características de la búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica que aplica a las 4 sub-guías:

Generalidades de la búsqueda de GPC

Bases de datos y periodo	Las búsquedas en las bases de datos electrónicas fueron realizadas en MEDLINE (PUBMED de 1966 a 2011), LILACS (a partir de 1982 a 2011) y Tripdatabase 2011
Portales	Así mismo, se revisaron los sitios web de varias organizaciones gubernamentales y no gubernamentales sugeridas por el Manual del Ministerio incluyendo el Instituto Nacional de Excelencia Clínica

	[http://www.nice.org.uk <http://www.nice.org.uk/>], la red escocés de desarrollo de Guías de practica clínica [http://www.sign.ac.uk <http://www.sign.ac.uk/>], la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo de desarrollo de GPC de Nueva Zelanda [http://www.nzgg .org.nz /], la Asociación Médica Canadiense InfoBase, [http://www.gacguidelines.ca/] National Guideline Clearinghouse, [http://www.guideline.gov/resources/guideline_resources.aspx], Ministerio de protección social, guiasalud de España [http://www.guiasalud.com]. Adicionalmente, se busco en asociaciones científicas, google scholar y scirus.
Filtros	<div>1. (evidence-based medicine OR (evidence-based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendations)) OR (evidence based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendation*)) OR consensus development conference[pt] OR health planning guidelines OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR CPG)</div> <div>2. ("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant*"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent*"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR “childhood”[tw] OR “Pediatrics”[MeSH] OR “Paediatric\$”[tw] OR “Pediatric”[tw] OR “Peadiatric*”[tw] OR Teen* OR Minors[MeSH] OR “Minor*”[tw])</div> <div>Se realizaron adaptaciones de los filtros para las diferentes bases de datos y portales.</div>
Idiomas	Ingles, Español.
Población	Población pediátrica de menores de 18 años con sospecha diagnostica o diagnóstico confirmado.

A continuación se presentan los filtros utilizados por patología y los resultados preliminares.

Tabla No. 4 RESULTADOS DE LA SUB-GUÍA: LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Filtro de búsqueda	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR “Acute lymphoblastic leukemia”[All fields] OR “Acute lymphoblastic leukemia”[tw] OR ALL[tw] OR "Leukemia, T-Cell"[Mesh] OR “T-Cell leukemia”[tw] OR "Leukemia, B-Cell"[Mesh]
--------------------	---

	OR "B-Cell leukemia"[tw] OR "Acute Lymphoid Leukemia"[tw])
Número de GPC obtenidas	3
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	3

Tabla No. 5 RESULTADOS DE LA SUB-GUÍA: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Filtro de búsqueda	("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute myeloid leukemia"[tw] OR "Acute myeloid leukemia"[tw] OR AML[tw] OR "Acute erythroleukemia"[tw] OR "Leukemia, Erythroblastic, Acute"[Mesh] OR "Acute erythroleukemia" [tw] OR "Acute erythroblastic leukemia"[tw] OR "Leukemia, Monocytic, Acute"[Mesh] OR "Promyelocytic leukemia"[tw] OR "Leukemia, Megakaryoblastic, Acute"[Mesh] OR "Acute megakaryoblastic leukemia"[tw] OR "granulocytic leukemia"[tw] OR "Sarcoma, Myeloid"[Mesh] OR "granulocytic sarcoma"[tw] OR "monocytic leukemia"[tw] OR "monoblastic leukemia"[tw])
Número de GPC obtenidas	2
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	2

El resultado preliminar fue validado de apariencia por cada equipo desarrollador.

2. Evaluación de calidad de GPC

Cada guía identificada fue evaluada por el Instrumento AGREE II por 4 evaluadores con el fin de identificar la calidad global de la guía y conocer si está es recomendada, recomendada con modificaciones o no recomendada.

Con el fin de ayudar al proceso de decisión de adaptar o desarrollar de novo, algunos grupos desarrolladores recomiendan el cálculo del nivel de discrepancia entre los evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC. El resultado permite identificar cuales

dominios deben ser revisados en las reuniones de consenso que puedan afectar la decisión final, así como brinda mayor transparencia al proceso.

Resultados de la identificación y calificación de GPC

NOMBRE DE LA GUIA	GRUPO DESARROLLADOR	PAIS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACION/ACTUALIZACION	FECHA DE BUSQUEDA	RECOMENDACIÓN SEGÚN CALIFICACION AGREE II
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA						
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)	National Cancer Institute	Estados Unidos	Ingles	Mayo 24 2011 actualización	No reporta	No recomendada
Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años	Ministerio de Salud de Chile	Chile	Español	2005	2003	No recomendada
Diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención;	Secretaria de Salud	México	Español	2008	No reporta	No recomendada
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA						
Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)	National Cancer Institute	Estados Unidos	Ingles	Abril 2011 Actualización	No reporta	No recomendada
Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology	Sociedad italiana de hematología	Italia	Ingles	Junio 2005	No reporta	No recomendada

Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de novo

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, a continuación se presentan las decisiones tomadas por el GDG respecto a adaptar o desarrollar de novo. Para cada uno de las sub-guías, se detalla la justificación de la decisión tomada mediante consenso no formal.

La siguiente tabla se realizo con base en la matriz de decisiones de la Guía Metodológica.

Resumen de decisiones

NOMBRE DE LA GUIA	Concordancia con el alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Decisión del GDG
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA						
Childhood Acute LymphOblastic Leukemia Treatment (PDQ®)	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de novo
Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	PARCIALMENTE	NO	
Diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención;	PARCIALMENTE	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA						
Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment (PDQ®)	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de novo
Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	

CONCLUSION:

Para la elaboración de la Guia de práctica clínicade Leucemias y Linfomas en edad pediátrica es necesario realizar un desarrollo de novo puesto que no se encuentran guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

ANEXO 4. TABLAS DE GRADE

Una	fase			vs	dos			fases			de			intensificación				
Pregunta:	Debería	una	fase	de	intensificación	vs	dos	fases	de	intensificación	usarse	en	Adultos	jóvenes	con	leucemia	linfoide	aguda?
Bibliografía:	Nachman JB, et al J Clin Oncol 2009; 27:5189-5194																	

Evaluación de la calidad							% SLE		Calidad	Importancia
No of estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Una fase	Dos fases		
Sobrevida libre del evento a 5 años(Evento definido como: falla en la inducción, recaída, muerte en remisión o neoplasia maligna secundaria, lo que ocurriera primero)										
1 ²	ECC ¹	no serio	N/A	Seria ¹	N/A	ninguna	71.1%) P=0.48	77.1%	MODERADA	CRITICA

¹ ECC no disponible específicamente para esa población. Se trata de un subestudio de un ECCA que incluye población entre 16 y 21 años (Seibel et al Blood 2008; 111:2548-2555).

²Toxicidad no analizada entre brazos del estudio sino por grupo de edad. Se presentó mayor toxicidad en la población mayor de 16 años en necrosis avascular e hiperglucemia comparado con grupos de edad menores p<0.001

Una **terapia** **de** **posinducción** **intensiva** **vs** **una** **fase** **de** **intensificación** **tardía**
Pregunta: Debería una terapia posinducción intensiva temprana vs una fase de intensificación tardía usarse en Adultos jóvenes con leucemia linfoide aguda?
Bibliografía: Nachman JB, et al J Clin Oncol 2009; 27:5189-5194

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No of estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Una terapia posinducción intensiva temprana	Una fase de intensificación tardía	Relativo (95% CI)		
Sobrevida libre del evento a 5 años (Evento definido como: falla en la inducción, recaída, muerte en remisión o neoplasia maligna secundaria, lo que ocurriera primero)											

1 ²	ECC ¹	no serio	N/A	Seria ¹	N/A	ninguna	72/88 (81.8%)	51/76 (67.1%) ¹	HR 1.8 P=0,07	MODERADA	CRITICA
----------------	------------------	----------	-----	--------------------	-----	---------	------------------	-------------------------------	------------------	----------	---------

¹ ECC no disponible específicamente para esa población. Se trata de un subestudio de un ECCA que incluye población entre 16 y 21 años (Seibel et al Blood 2008; 111:2548-2555).

²Toxicidad no analizada entre brazos del estudio sino por grupo de edad. Se presentó mayor toxicidad en la población mayor de 16 años en necrosis avascular e hiperglucemia comparado con grupos de edad menores p<0.001

Pregunta:Efectividad del uso de Protocolo CCG vs Protocolo CALGB para el tratamiento de los adolescentes y adultos jóvenes con LLA
Bibliografía: Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, et Al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008 Sep 1;112(5):1646-54.

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos ¹					Importancia
							N° de Pacientes		Efecto		Calidad	
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolo del CCG NIÑOS	Protocolo grupo CALGB ADULTOS	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Supervivencia (mediana 7 años; medido: Supervivencia libre de enfermedad a 7 años)												
1	Estudio Observacional	Sin limitaciones importantes	N/A	Seria ²	N/A	Asociación fuerte ³	63% (IC95% 55 a 72%)	34% (IC95% 24 a 44%) ⁵	RHR ⁴ 2.2 (1.6 a 3)	408 mas por 1000 (de 204 mas 680 mas)	BAJA	CRITICA
Supervivencia Global (seguimiento mediana 7 años; medida: Supervivencia)												
1	Estudio Observacional	Sin limitaciones importantes	N/A	Seria ²	N/A	Asociación fuerte ³	67% (IC 95% 58 a 75%)	46% (IC95% 36 a 56%) ⁵	RHR ⁴ 1.9 (1.3 a 2.7)	334 mas por 1000 (de 111 mas a 631 mas)	BAJA	IMPORTANTE

¹ En el protocolo CALGB hubo 4 casos de toxicidad relacionada con el tratamiento frente a 2 casos (infecciones) en el protocolo CCG
² Cohortes no concurrentes
³ Limite >25%

⁴ RHR=Relative Hazard Rate

⁵ p < 0.001 vs protocolo CCG

IMPACTO DE LA REDUCCIÓN DE LA TOXICIDAD Y MEJORÍA EN LA EFECTIVIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA CONVENCIONAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA

Pregunta:Efectividad y seguridad del uso de Protocolo DCLSG ALL8 para el tratamiento de los adolescentes y adultos jóvenes con LLA
Bibliografía: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.

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos				Importancia
							N° de Pacientes			Calidad	
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Pacientes riesgo estándar	Pacientes riesgo intermedio	Pacientes riesgo alto		
Supervivencia global (a 5 años)											
1	Estudio Observacional	Sin limitaciones importantes	N/A	No grave	N/A	Ninguna	158/170 (93%; ee 2%)	205/241 (85%; ee 2%)	23/56 ee: 8% (40%)	BAJA	CRITICA
Recaidas (Durante y después del tratamiento; seguimiento mediana 5 años)											
1	Estudio Observacional	Sin limitaciones importantes	N/A	No grave	N/A	Ninguna	23/170 (13.5%)	58/241 (24%)	25/56 (44.6%)	BAJA	IMPORTANTE
Supervivencia libre del evento (a 5 años)											
1	Estudio Observacional	Sin limitaciones importantes	N/A	No grave	N/A	Ninguna	145/170 (85%; ee3%)	176/241 (73%; ee 3%)	22/56 ee 7% (39%)	BAJA	IMPORTANTE

ee: error estándar

Pregunta: Debería la No terapia con Ciclofosfamida vs Ciclofosfamida utilizarse en Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda de Riesgo Estándar?^{1,2}
Escenario: Hospital
Bibliografía: Vilmer E, Suciú S, Ferster A, Bertrand Y, Cavé H, et Al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. Children Leukemia Cooperative Group. Leukemia. 2000 Dec;14(12):2257-66.

1 ²	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	61/93 (66% ± 5%)	61/90 (68% ± 4.8%)	???	ALTA	CRITICA		
Tasa de recaídas aisladas a SNC (seguimiento mediana 9.4 años)													
1 ²	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	7/93 (7% ±2.9%)	6/90 (7% ±2.8%)	???	ALTA	CRITICA		
Tasa de recaídas a SNC (seguimiento mediana 9.4años)													
1 ²	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	14/93 (15% ± 4%)	8/90 (9% ± 3.2)	³ ???	ALTA	CRITICA		
1	Niños	>	2	años	de	edad:	24 Gy,	Niños	1-2	años	de	edad:	20 Gy.
2	EstudioEORTC-CLCG										58832		

³ No irradiación vs radiación HR 0.57 (0.24 a 1.35)

Pregunta: ¿Cuál es el impacto de la reducción de la quimioterapia intensiva convencional sobre la morbilidad infecciosa en pacientes pediátricos con LLA?:
Bibliografía: 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

Evaluación de la calidad							Número de eventos por paciente		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Riesgo estándar RE / quimioterapia menos intensiva	Riesgo medio RM / quimioterapia más intensiva		
Hospitalizaciones por Episodios Febriles y neutropenia (seguimiento medio 80 semanas)										
1	observacional	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	4	70 ¹	???	IMPORTANTE
Hospitalizaciones por Episodios Febriles y bacteremia (seguimiento medio 80 semanas)										
1	observacional	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	3	24 ¹	???	IMPORTANTE

										BAJA	
Hospitalizaciones por Episodios Febriles e interrupciones en la quimioterapia (seguimiento medio 80 semanas)											
1	observacional	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	10		84 ¹	BAJA	
Hospitalizaciones por Episodios Febriles y antibióticos IV formulados (seguimiento medio 80 semanas)											
1	observacional	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	13		92 ¹	BAJA	IMPORTANTE

¹ RE vs RM p < 0.05

Una terapia menos intensiva en pacientes con LLA de bajo riesgo?

Pregunta: Debería un tratamiento menos intensivo (sólo terapia antimetabolitos) utilizarse en niños con LLA de muy bajo riesgo?

Bibliografía: Chauvenet AR, Martin PL, Devidas M, Linda SB, Bell BA, Kurtzberg J, Pullen J, Pettenati MJ, Carroll AJ, Shuster JJ, Camitta B. Antimetabolite therapy for lesser-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. Blood. 2007 Aug 15;110(4):1105-11. Epub 2007 Apr 18.

Evaluación de la calidad							No de participantes Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	pacientes con <o = 5% de blastos en médula ósea al día 15 n=525	pacientes con >5% de blastos en médula ósea al día 15 n=46		
Sobrevida libre del evento a 6 años ^{1, 2}										
1	Cohorte	N/A	N/A	N/A	N/A	ninguna	87.6±2%	76.1±9.3% ^{3, 4}	BAJA	CRITICA

¹ Evento definido como recaída, segunda neoplasia o muerte por cualquier causa

² Sobrevida global 97.2%; Sobrevida libre de evento a 6 años 86.6%; TOXICIDAD : Aumento de transaminasas 52%; Neurotoxicidad 8.8%

³ p <0.010

⁴ Para otros subgrupos las diferencias en supervivencia no fueron significativas

DRAFT

Pregunta: Debería la Dexametasona vs Prednisona usarse para la Leucemia linfoide aguda infantil?

[illegible]

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Dexametasona	Prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Tasa de eventos (definido como muerte por cualquier causa, leucemia refractaria o recaída, o segunda neoplasia)												
5	Ensayos aleatorizados	No serio ¹	seria ^{2,3}	No seria	No seria	ninguna ³	676/4176 (16.2%)	862/4204 (20.5%)	RR 0.80 (0.68 a 0.94)	41 menos por 1000	MODERADA	CRITICA ^{4,5}
Tasa de eventos razon dosis PRED/DEX ≥7												
2	Ensayos aleatorizados	no serio ¹	No seria	No seria	No seria	ninguna	182/1021 (17.8%)	183/1041 (17.6%)	RR 1.01 (0.84 a 1.22)	2 más por 1000	ALTA	CRITICA ⁴
Tasa de eventos razón dosis PRED/DEX <7												
3	Ensayos aleatorizados	no serio ¹	No seria	No seria	No seria	ninguna	494/3155 (15.7%)	679/3163 (21.5%)	RR 0.73 (0.68 a 0.94)	58 menos por 1000	ALTA	CRITICA ⁴
Tasa recaída al SNC												
6	Ensayos aleatorizados	no serio ¹	No seria	No seria	No seria	ninguna	147/4407 (3.3%)	286/4466 (6.4%)	RR 0.53 (0.44 a 0.65)	30 menos por 1000	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD Evento adverso Muerte durante la inducción												
4	Ensayos aleatorizados	no serio ¹	No seria	No seria	No seria	ninguna	NR ⁸	NR ⁸	RR 2.31 (1.46 a 3.66)	NC ⁹	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD Evento adverso Neurosiquiatrico												
3	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Fuerte asociación ⁶	NR ⁸	NR ⁸	RR 4.55 (2.45 a 8.46)	NC ⁹	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD Evento adverso Miopatía												

2	Ensayos aleatorizados	No serio	No seria	No seria	No seria	Muy fuerte asociación ⁷	NR ⁸	NR ⁸	RR 7.05 (3 a 16.58)	NC ⁹	ALTA	CRITICA
---	-----------------------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------	-----------------	-----------------	---------------------	-----------------	------	---------

¹ Riesgo bajo de sesgo
² Heterogeneidad I2=60%. Sin embargo, la heterogeneidad está explicada por las diferencias entre las razones de dosis de PRED/DEX <7 y ≥ 7.
³ Cuando la razón de dosis PRED/DEX fue <7, el RR fue de 0.73 [0.66, 0.81], cuando la razón fue ≥ 7, el RR fue de 1.01 [0.84, 1.22]
⁴ Incluye muerte por cualquier causa, leucemia refractaria o recaída, o segunda neoplasia)
⁵ Sin diferencia en la tasa de mortalidad. RR para tres estudios con 3156 participantes de 0.91(0.76 a 1.09) p=0.30.
⁶ RR>2

⁷ RR>5
⁸ NR: No reporta
⁹ NC: No calculable

Autor: van Dalen 2011
Pregunta: Debería el tratamiento con antraciclinas vs tratamiento sin antraciclinas usarse para la leucemia linfoide aguda?¹
Bibliography: van Dalen, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD006647. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento con antraciclinas	Tratamiento sin antraciclinas	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento 34-84;18;NE meses ²)												
3	Ensayos clínicos	serio ³	No seria	No seria	seria ⁴	ninguna	NR ⁸ /460	NR ⁸ /452	HR 1.22 (0.95 a 1.57)		BAJA	CRITICA
Supervivencia libre de evento (seguimiento 18-34 meses ⁵ ; definido evento de acuerdo a los autores de los estudios originales)												
2	Ensayos clínicos	serio ³	No seria ⁶	No seria	seria ⁷	ninguna	NR ⁸ /440	NR ⁸ /452	HR 1.05 (0.76 a 1.46)		BAJA	CRITICA

¹ No reportó datos de toxicidad
² Disintos tiempos de seguimiento para cada uno de los ECC
³ Todos los estudios riesgo de incluidos en el meta analisis son de riesgo de sesgo no claro
⁴ Amplios intervalos de confianza en un estudio
⁵ No Heterogeneidad mencionado para un estudio
⁶ No Heterogeneidad I2=56%, pero p=0.13
⁷ Límite inferior >25%
⁸ No reporta datos

Pregunta: Debería una disminución de dosis de antraciclinas en pacientes de riesgo bajo según protocolo ALL-BFM 95 vs una terapia con mayores dosis de antraciclinas en pacientes de riesgo bajo según protocolo ALL-BFM 90 utilizarse en Pacientes menores de 18 años de edad con leucemia linfoide aguda?¹
Settings: Hospital
Bibliography: 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.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Other considerations	Menores dosis de antraciclinas según protocolo ALL-BFM 95 n= 758	Mayores dosis de antraciclinas según protocolo ALL-BFM 90 n= 826	Diferencia (95% CI)		
Sobrevida libre de eventos a 6 años											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ²	no seria	ninguna	89.5% ±1.1%	88.7% ±1.1%	0.8% 1.6 a 3.2%)	(- 2222 MUY BAJA	CRITICA
Incidencia acumulada de recaídas											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ²	no seria	ninguna	7.8% ±1.0%	9.3% ± 1.0	1.5% 1.3 a 5.5%)	(- 2222 MUY BAJA	CRITICA

¹ Riesgo bajo definido como: WBC menor que 20 X 10^9/L, y edad al diagnóstico entre 1 y 6 años, no T-ALL.

² Cohortes no concurrentes

Pregunta:Efectividad del uso de dexrazosane como cardioprotector en niños con LLA en tratamiento con doxorubicina (ECC)
Bibliografía: Bryant J, et al. Clinical and cost effectiveness of cardioprotection aGPCnst the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer : a systematic review British Journal of cancer 2007; 96: 226-230

¹ Resultados basados en el studio de Lipshultz 2004

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
Evaluación de la calidad							No de pacientes		tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Other considerations	DOXORUBICINA n=101	DOXIRUBICINA + DEXRAZOXANE n=105	Valor p		
Pacientes con troponina T elevada (Media seguimiento 2.7 años)											
1	ECC	no serio	NA	No seria	NA	ninguna	50% (38 a 62%)	21% (13 a 31%)	< 0.001	ALTA ¹	CRITICA
Pacientes con troponina T elevada extrema (Media seguimiento 2.7 años)											
1	ECC	no serio	NA	No seria	NA	ninguna	32% (21 a 43%)	10% (4 a 18%)	< 0.001	ALTA	CRITICA
Pacientes con múltiples elevaciones de la troponina T (Media seguimiento 2.7 años)											
1	ECC	no serio	NA	No seria	NA	ninguna	37% (26 a 49%)	12% (6 a 21%)	< 0.001	ALTA	CRITICA
Sobrevida libre de evento a los 2.5 años											
1	ECC	no serio	NA	No seria	NA	ninguna	83%	83%	0.87	ALTA	CRITICA

Pregunta:Efectividad del uso de dexrazosane como cardioprotector en niños con LLA en tratamiento con doxorubicina (ECC)
Bibliografía: Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et Al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):950-61.

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Other considerations	DOXORUBICINA n=100	DOXIRUBICINA + DEXRAZOXANE n=105	Valor p		
Media fracción de acortamiento ventrículo izquierdo (Media seguimiento 5 años)											
1	ECC	No serio ¹	N/A	No seria	N/A	Ninguna	-0.82 (-1.31 a -0.33)	-0.41 (-0.88 a 0.06)	0.22	ALTA	CRITICA ²
Z score Dimensión al final de la sístole (Media seguimiento 5 años)											
1	ECC	No serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	0.57 (0.21 a 0.93)	0.15 (-0.20 a 0.51)	0.10	ALTA	CRITICA
Engrosamiento pared ventricular izquierda (Media seguimiento 5 años)											
1	ECC	No serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	-1.23 (-1.56 a -0.90)	-0.76 (1.08 a -0.44)	0.04	ALTA	CRITICA ⁴
Razón engrosamiento/dimensión (Media seguimiento 5 años)											
1	ECC	No serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	-1.07 (-1.44 a -0.70)	-0.41 (-0.76 a -0.06)	<0.05	ALTA	CRITICA ³
Sobrevida libre de evento a 8.7 años											
1	ECC	No serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	77% (67 a 84%)	76% (67 a 84%)	0.99	ALTA	CRITICA

¹ Riesgo bajo de sesgo

² Sin embargo, se obtuvo beneficios en el subgrupo de niñas (1.17 (0.24 a 2.11)) vs el subgrupo de niños (-0.10 (-0.87 a 0.08)) p=0.04

³ Diferencia 0.66 (IC95%=0.64 a 0.68). Así mismo, los beneficios fueron predominantemente en el subgrupo de niñas (1.15 (0.44 a 1.85)) vs el subgrupo de niños (0.19 (-0.42 a 0.81)) p<0.05

⁴ Diferencia 0.47 (IC95%=0.46 a 0.48)

Pregunta:El uso de dexrazoxane como cardioprotector en niños con LLA) disminuye la aparición de neoplasias malignas secundarias?

Bibliografía: Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell LA, Larsen EC, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Cohen HJ, Lipshultz SE, Sallan SE, Silverman LB. Absence of secondary malignant neoplasms in children with ALTA-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. J Clin Oncol. 2008 Mar 1;26(7):1106-11

¹ Misma cohorte estudio Lipshultz 2010

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No estudios	de Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecision	Other considerations	DOXORUBICINA n=100	DOXIRUBICINA + DEXRAZOXANE n=105	Valor p		
Incidencia segundas neoplasias (seguimiento 6.2 años mediana; medida: incidencia) ²											
1	ECC	No serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	0	0	0.56	ALTA	CRITICA ¹

Investigaciones futuras:

Se requiere por tanto de estudios bien diseñados, controlados, y aleatorizados con un período de seguimiento prolongado para evaluar la real frecuencia real y la importancia de los factores de riesgo y consecuencias de la cardiotoxicidad relacionada a las antraciclinas y dar una recomendación fuerte sobre la cardioprotección. Además de la necesidad de evaluar nuevas tecnologías para estimar el potencial de daño cardíaco sin alterar la eficacia antitumor de las antraciclinas.

Erwinia asparaginasa vs E coli asparaginasa utilizarse en malignidades linfoides en niños ?

Pregunta: Deberia la Erwinia asparaginasa vs E coli asparaginasa utilizarse en malignidades linfoides en niños ?

Bibliography: Duval M, et al. Blood 2002; 99: 2734-2739

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Erwinia asparaginasa	E coli asparaginasa	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Sobrevida libre de eventos a seis años ¹												
1	ECC	No serio	N/A	No serio	N/A	N/A	207/346 (59.8%)	260/354 (73.4%) ¹	HR 1.60 (1.22 a 2.09)	146 más por 1000 (desde 67a 203)	ALTA	CRITICA
Sobrevida global a seis años												
1	ECC	No serio	N/A	No serio	N/A	N/A	260/346 (75.1%)	297/354 (83.9%) ³	HR 1.66 (1.20 a 2.23)	113 más por 1000 (desde 49a 144)	ALTA	CRITICA
Falla en la remisión												
1	ECC	No serio	N/A	No serio	N/A	N/A	12/319 (3.8%)	4/334 (1.2%)	OR 3.23 (0.96 a 13.84) ⁴	26 más por 1000 (desde 0 a 132)	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD Anormalidades en la coagulación ⁶												
1	ECC	No serio	N/A	No serio	N/A	N/A	41/346 (11.8%)	107/354 (30.2%) ⁵	NC	302 menos por 1000 (desde menos de 302 a 302)	ALTA	CRITICA ⁶

¹ logranktest:p=0.0004 ² Evento definido como falla en la remisión, recaída o muerte en la remisión completa

³ logrank test: p=.002 ⁴ P=0.042 ⁵ P<0.0001 ⁶ La incidencia de otros desenlaces de toxicidad no fueron significativamente diferentes NC: No calculado

Autor: Salzer **2010**
Pregunta: Deberían el metotrexate IV vs el metotrexate oral usarse en Niños con leucemia linfoide aguda?¹
Bibliografía: 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.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	de Diseño	Riesgo de sesgo	de Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate IV n=330	Metotrexate Oral n=336	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 10 años											
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	77.5 ± 2.7	66.3 ± 3.1	0.0014	MODERADA	CRITICA
Neurotoxicidad aguda											
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	8.3%	3.7%	<0.001	MODERADA	CRITICA

¹ Estudio POG 9005
² Riesgo no claro de sesgo

Autor: Salzer **2010**
Pregunta: Debería la asparaginasa usarse en Niños con leucemia linfoide aguda?¹
Bibliografía: 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.

Evaluación de la calidad	No de pacientes	Diferencia entre	Calidad	Importancia
--------------------------	-----------------	------------------	---------	-------------

									tratamientos		
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	No asparaginasa n=157	Asparaginasa n=160	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 10 años											
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	42.7 ± 4.6	61.8 ± 4.3	0.0012	MODERADA	CRITICA ³

¹ Estudio POG 8704

² Riesgo no claro de sesgo

³ Toxicidad no reportada

Autor: Salzer 2010
Pregunta: Deberían altas dosis de metotrexate (5gr/m2) usarse en Niños con leucemia linfoide aguda?¹
Bibliografía: 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.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Sin dosis altas de metotrexate n= 151	Dosis altas de metotrexate (5gr/m2) n=148	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 10 años											
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	65.8 ± 7.3	78.0 ± 6.0	0.029	MODERADA	CRITICA ³

¹ Estudio POG 9404

² Riesgo no claro de sesgo

³ Toxicidad no reportada

Autor Asselin 2011
Pregunta: Deberían las Altas dosis de metotrexate usarse para la leucemia linfoblástica de células ?¹
Bibliografía: Asselin BL, et al. Blood 2011; 118: 874-883

Evaluación de la calidad							No de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
--------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------	--------	---------	-------------

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de metotrexate	Control	Absoluto			
Sobrevida libre de enfermedad a cinco años (seguimiento medio 5 años)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio ²	N/A	no seria	N/A	ninguna	118/148 (79.7%) ³	102/151 (67.5%) ⁴	675 menos por 1000 (de menos 675 a menos 675)	9777 ALTA	CRITICA	
Sobrevida libre de enfermedad a 10 años (seguimiento medio 10 años)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio ²	N/A	no seria	N/A	ninguna	114/148 (77%) ⁵	100/151 (66.2%) ⁶	662 menos por 1000 (desde menos 662 a menos 662)	9777 ALTA	CRITICA	
Sobrevida global a 5 años (seguimiento medio 5 años)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	125/148 (84.5%) ⁷	113/151 (74.8%) ⁸	748 menos por 1000 (desde menos 748 hasta menos 748)	9777 ALTA	CRITICA	
Sobrevida global a 10 años (seguimiento medio 10 años)												
1	Ensayos aleatorizados	no serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	119/148 (80.4%) ⁹	113/151 (74.8%) ¹⁰	748 menos por 1000 (desde menos 748 a menos 748)	9777 ALTA	CRITICA	
TOXICIDAD Hematológica (evaluada con: Neutropenia grado 3,4; anemia y/o trombocitopenia)												
1	Ensayos aleatorizados	No serio ²	N/A	no seria	N/A	ninguna	140/148 (94.6%)	138/151 (91.4%) ¹¹	914 menos por 1000 (desde menos 914 hasta menos 914)	9777 ALTA	CRITICA	
TOXICIDAD Infecciones												
1	Ensayos aleatorizados	No serio ²	N/A	no seria	N/A	ninguna	98/148 (66.2%)	102/151 (67.5%) ¹²	675 menos por 1000 (desde menos 675 a menos 675)	9777 ALTA	CRITICA	
TOXICIDAD Mucositis												
1	Ensayos aleatorizados	No serio ²	N/A	no seria	N/A	ninguna	26/148 (17.6%)	12/151 (7.9%) ¹³	79 menos por 1000 (desde menos 79 a menos 79)	9777 ALTA	CRITICA	

[illegible]

Bibliografía: Nathan PC, et al. Leuk Lymphoma 2006; 47:2488-2508

1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	55% ± 6%	69% ±5%	0.11	???	MODERADA	CRITICA
TOXICIDAD Neutropenia grado 3 ó 4 (seguimiento mediana 7 años)												
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	48% de los ciclos	63% de los ciclos	< 0.001	???	MODERADA	CRITICA ³
TOXICIDAD Transaminasas séricas elevadas grado 3 ó 4 (seguimiento mediana 7 años)												
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	16% de los ciclos	28% de los ciclos	< 0.001	???	MODERADA	CRITICA ⁴
TOXICIDAD Hiperbilirrubinemia grado 3 ó 4 (seguimiento mediana 7 años)												
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	< 1% de los ciclos	11% de los ciclos	< 0.001	???	MODERADA	CRITICA ⁵
TOXICIDAD Episodios documentados de sepsis (seguimiento mediana 7 años)												
1	ECC ¹	Serio ²	N/A	No serio	N/A	N/A	5% de los ciclos	8% de los ciclos	0.04	???	MODERADA	CRITICA ⁶

¹ Estudio CCG 144P ² Riesgo no claro de sesgo
³ OR 0.54 (IC 95%= 0.43 a 0.68) ⁴ OR 0.48 (IC95%= 0.30 a 0.64) ⁵ OR 0.08 (IC95%= 0.04 a 0.19) ⁶ OR 0.61 (IC95%= 0.39 a 0.97)

Pregunta: Debería la Daunorubicina usarse para la Terapia de inducción en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda?
Bibliografía: Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T.Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001.Referencia: Leukemia. 2010 Feb;24(2):406-18. Epub 2009 Dec 10.

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Efecto	Calidad	Importancia	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Daunorubicina	Control	Absoluto			
Sobrevida libre de eventos (seguimiento 17-21 años)												
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	175/322 (54.3%)	163/308 (52.9%)	529 menos por 1000 (desde menos 529 a menos 529)		???	CRITICA

¹ MRC UKALL VIII

2010 Feb;24(2):406-18. Epub 2009 Dec 10.

1 MRC ALL97

2010 Feb;24(2):406-18. Epub 2009 Dec 10.

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	6-tioguanina (40 mg/m2)	6-mercaptopurina (75 mg/m2)	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Sobrevida libre de eventos a 5 años (seguimiento 6-11 años)												
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	596/744 (80.1%)	591/748 (79%)	NR ²	790 fewer per 1000 (desde menos 790 a menos 790)	ALTA	CRITICA
Sobrevida global a 5 años (Seguimiento 6-11 años)												

¹	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	656/744 (88.2%)	666/748 (89%)	NR ²	890 menos por 1000 (desde menos 890 a menos 890)	27272 ALTA	CRITICA
Recaída aislada en SNC (follow-up 6-11 years)												
¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	Ninguna	19/744 (2.6%)	34/748 (4.5%)	OR 0.53 (0.3 a 0.92) ³	21 menos por 1000 (desde menos 31 a menos 31)	27272 ALTA	CRITICA
¹	No reportado;		EFS-5y		Estudio		6-tioguanina vs,		MRC		ALL97	
²	NR		(6-thioguanine 2.5%, 6-mercaptopurine 4.6%; p=0.02)		6-mercaptopurina		(591/748		[80%]		(p=0.6).	

²NR vs 596/744 [81%]

³ (6-thioguanine 2.5%, 6-mercaptopurine 4.6%; p=0.02)

Autor: Stork 2010
Pregunta: Debería la Tioguanina 6 oral vs Mercaptopurina 6 oral ser usada en niños con LLA de riesgo estándar?
Bibliografía: Stork LC, et al Blood 2010; 115: 2740-2748

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Tioguanina 6 oral	Mercaptopurina 6 oral	Valor P		
Sobrevida global (seguimiento medio 7 años)											
1	Ensayos clínicos	serio ¹	N/A	no serio	N/A	ninguna	935/1017 (91.9% ±1.4%)	921/1010 (91.2% ± 1.5%) ²	0.6	MODERADA	CRITICA
Sobrevida libre de evento a siete años (seguimiento medio 7 años)											
1	Ensayos clínicos	serio ¹	N/A	no serio	N/A	ninguna	855/1017 (84.1% ± 1.8%)	798/1010 (79% ± 2.1%) ³	0.04	MODERADA	CRITICA
TOXICIDAD Evento adverso: Enfermedad hepática oclusiva (eguimiento medio 7 años; evaluado con: El diagnóstico requirió 2 de 3 condiciones: comienzo agudo de hepatomegalia, trombocitopenia aguda o ascitis en el ultrasonido)											
1	Ensayos clínicos	serio ¹	N/A	no serio	N/A	ninguna	206/1017 (20.3%)	0/1010 (0%)	NR ²	MODERADA	CRITICA

¹ Riesgo de sesgo no claro de sesgo

² NR: No reportada

Autor: Schmiegelow 2003

Pregunta: Debería un Ajuste farmacológico de la Dosis de Mercaptopurina/Metotrexate vs Ajuste de la Dosis de Mercaptopurina/Metotrexate segun conteo sanguíneo usarse en Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda?^{1,2}

Lugar: Hospital

Bibliografía: Schmiegelow K, Bjork O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, Makiperna A, et al. Intensification of Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2003; 21: 1332-1339.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirección	Imprecision	Otras consideraciones	Ajuste farmacológico de la Dosis de Mercaptopurina/Metotrexate	Ajuste de la Dosis de Mercaptopurina/Metotrexate segun	Valor p		

								conteo sanguíneo			
Tasa de recaída (seguimiento mediana 38 meses)											
1	Ensayos clínicos	serio ³	no serio	seria ⁴	no serio	ninguna	45/269 (16.7%)	34/269 (12.6%)	NR ⁶	BAJO	CRITICA ⁵

¹ Si leucocitos mayores de 1500 se incrementan dosis 20% más si nivel de MTX menor de 1350nmol/mol Hb y si el médico consideraba dosis tolerable

² Leucocitos entre 1500 y 3500. Reducion 50% si leucocitos menores de 1500, suspender sin <1000 o plaquetas menores de 100000. mediciones cada 2 semanas. Si mayor de 3500 se aumentan las dosis.

³ No se aclara la estrategia de aleatorización, no es calro si se realizo ocultamiento de la secuencia de aleatorización, no es claro si es un estudio ciego.

⁴ Los autores discuten los resultados de diferentes estudios, en los que se evalua el ajuste farmacológico de la dosis de quimioterapia, Refieren resultados inconsistentes de acuerdo al género y entre diferentes estudios

⁵ No reporta datos de toxicidad

⁶ NR: No reporta

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Pregunta:¿Es mejor usar la Terapia intratecal a largo plazo con MTX IV vs Radioterapia con terapia intratecal en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group.CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia	
							N° de Pacientes			Efecto			Calidad
										Relativo (95% IC)	Absoluto		
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	MTX IV + terapia intratecal a largo plazo	Control (radioterapia + terapia intratecal)					
Supervivencia (seguimiento 7,5 años)													
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	439/1598 (27.5%)	513/1591 (32.2%)	HR 0.83 (0.73 to 0.95)	46 menos por 1000 (de menos 13 a menos 75)	ALTA	CRITICA	
Muerte primera remisión (seguimiento11 años)													
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	24/1598 (1.5%)	25/1591 (1.6%)	HR 0.91 (0.52 to 0.60)	1 menos por 1000 (de menos 6 a menos 8)	ALTA	CRITICA	
No recaída (seguimiento11 años)													
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	287/1598 (18%)	328/1591 (20.6%)	OR 0.83 (0.71 to 0.97)	29 menos por 1000 (e menos 5 a menos 50)	ALTA	CRITICA	
Recaída (seguimiento11 años)													
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	118/1598 (7.4%)	145/1591 (9.1%)	OR 0.81 (0.63 to 1.03)	16 menos por 1000 (de menos 32 a 2)	ALTA	CRITICA	

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la terapia Intratecal más MTX IV en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group.CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos			Importancia
							N° de Pacientes		Efecto	Calidad

N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Terapia IT mas MTX IV	Control (Radioterapia)	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Supervivencia (seguimiento 7,5 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	76/248 (30.6%)	80/263 (30.4%)	HR 1.01 (0.73 a 1.37)	3 mas por 1000 (de menos 72 a 87)	2022	CRITICA
Muerte primera remisión (seguimiento 11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	21/248 (8.5%)	11/263 (4.2%)	OR 0.71 (0.27 a 1.83)	12 menos por 1000 (de menos 30 a 32 mas)	2022	CRITICA
No recaída (seguimiento 11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	48/248 (19.4%)	55/263 (20.9%)	OR 0.92 (0.62 a 1.35)	13 menos por 1000 (de menos 68 a 54 mas)	2022	CRITICA
Recaída (seguimiento 11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	7/248 (2.8%)	13/263 (4.9%)	OR 0.59 (0.24 a 1.42)	20 menos por 1000 (de menos 37 a 19 mas)	2022	CRITICA

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Pregunta: ¿Es mejor usar Radioterapia mas Intratecal vs Radioterapia intratecal Extra en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA?

Bibliografia: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos				Importancia
							N° de Pacientes		Efecto		
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia mas Intratecal	Terapia Intratecal extra	Relativo (95% IC)	Absoluto	
Supervivencia (seguimiento 7,5 años)											

8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	490/1427 (34.3%)	511/1421 (36%)	HR 0.96 (0.85 a 1.09)	12 menos por 1000 (de menos 44 a 25)	2022ALTA	CRITICA
Muerte primera remisión (seguimiento11 años)												
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	90/1427 (6.3%)	117/1421 (8.2%)	OR 0.81 (0.54 a 1.22)	15 menos por 1000 (de menos 36 a 16)	2022ALTA	CRITICA
No recaída (seguimiento11 años)												
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	351/1427 (24.6%)	333/1421 (23.4%)	OR 1.05 (0.90 a 1.22)	9 mas por 1000 (de menos 18 a 38)	2022ALTA	CRITICA
Recaída (seguimiento11 años)												
8	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	90/1427 (6.3%)	117/1421 (8.2%)	OR 0.78 (0.59 to 1.03)	17 menos por 1000 (de menos 32 a 2 más)	2022ALTA	CRITICA

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA
Pregunta:¿Es mejor usar Radioterapia terapia intratecal corta versus IV MTX más terapia intratecal corta en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group.CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							N° de Pacientes			Efecto		
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia más terapia intratecal corta	MTX IV mpas terapia intratecal corta	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Supervivencia (seguimiento 7,5 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	207/471 (43.9%)	229/487 (47%)	HR 0.93 (0.77 to 1.13)	24 menos por 1000 (de menos 83 a 42)	2022 ALTA	CRITICA
Muerte primera remisión (seguimiento11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	207/471 (43.9%)	229/487 (47%)	HR 0.81 (0.54 to 1.22)	52 menos por 1000 (de menos 146 a 50)	2022 ALTA	CRITICA
No recaída (seguimiento11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	155/471 (32.9%)	96/487 (19.7%)	OR 1.67 (1.30 to 2.04)	94 mas por 1000 (de 45 a 147)	2022 ALTA	CRITICA

									2.14)			
Recaída (seguimiento11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	155/471 (32.9%)	96/437 (19.7%)	OR 1.67 (1.30 a 2.14)	94 mas por 1000 (de 45 to a 147)	2022 ALTA	CRITICA

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Pregunta:¿Es mejor laRadioterapia más terapia intratecal a corto plazo vs MTX IV largo más terapia intratecal a largo plazo en el tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group.CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							N° de Pacientes			Efecto		
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia más terapia intratecal a corto plazo	MTX IV más terapia intratecal a largo plazo	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Supervivencia (segumiento mediana 8 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	117/257 (45.5%)	121/255 (47.5%)	HR 0.98 (0.76 a 1.26)	7 menos por 1000 (de menos 88 a 81)	2022 ALTA	CRITICA
Muerte primera remisión (segumiento mediana 11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	7/257 (2.7%)	10/255 (3.9%)	OR 0.71 (0.27 a 1.83)	11 menos por 1000 (de menos 28 a 30)	2022 ALTA	CRITICA
No recaída (segumiento mediana 11 años)												
2	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	79/257 (30.7%)	64/255 (25.1%)	OR 1.26 (0.91 a 1.75)	46 más por 1000 (de menos 17 a 119)	2022 ALTA	CRITICA
Recaída (segumiento mediana 11 años)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No	Ninguna	29/257 (11.3%)	45/255 (17.6%)	OR 0.65 (0.41 a 1.03)	54 menos por 1000 (de menos 96 a 10)	2022 ALTA	CRITICA

									102)	780)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	------	------	--	--

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA ENCEFÁLICA DENTRO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA

Pregunta:¿Es mejor usar Radioterapia altas dosis vs radioterapia a menores dosis en los pacientes pediátricos con LLA?
Bibliografía: Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S; Childhood ALL Collaborative Group.CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							N° de Pacientes		Efecto			
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Radioterapia altas dosis	Radioterapia menores dosis	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Supervivencia (seguimiento 14,5 años, medido por : Supervivencia libre de evento)												
7	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	205/390 (52.6%)	22/410 (5.4%)	HR 1.01 (0.84 a 1.23)	1 más por 1000 (desde menos 8 a 12)	ALTA	CRITICA
Muerte primera remisión (seguimiento 14,5 años)												
7	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	31/390 (7.9%)	22/419 (5.3%)	OR 1.68 (0.97 a 1.75)	33 más por 1000 (desde menos 1 a 36)	ALTA	CRITICA
No recaída (seguimiento 14,5 años)												
7	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	140/390 (35.9%)	168/419 (40.1%)	OR 0.89 (0.78 a 1.1)	28 menos por 1000 (desde menos 58 a 23)	ALTA	CRITICA
Recaída (seguimiento 14,5 años)												
7	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	30/390 (7.7%)	27/419 (6.4%)	OR 1.22 (0.72 a 2.06)	13 más por 1000 (desde menos 17 a 60)	ALTA	CRITICA

Pregunta: Debería la radioterapia craneal hiperfraccionada versus la convencional ser utilizada en niños con Leucemia Linfoide Aguda?¹
Bibliography: Silverman LB, Gelber RD, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber consortium: Protocol 01-01. Blood 2001; 97: 1211-1218

1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	136/189 (72% ±3%)	144/180 (80% ±3%)	0.06	2022 MODERADA	CRITICA
Sobrevida global (seguimient o mediana 8.2 años)											
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	147/189 (77.8% ±3%)	153/180 (85% ±3%)	0.06	2022 MODERADA	CRITICA
Tasa de recaída al SNC (seguimient o mediana 8.2 años)											
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	5/189 (2.6%)	5/180 (2.8%)	0.99	2022 MODERADA	CRITICA
TOXICIDAD neurológica tardía (seguimient o mediana 8.2 años); medida con: MEDIA Y DESVIACION ESTÁNDAR /Escala estimada completa IQ (Wechsler Intelligence Scale)											
1	Ensayos aleatorizados	Serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	101.3 ± 17.2	101.0 ± 14.3	No significativa	2022 MODERADA	CRITICA

¹ Riesgo de sesgo no claro

Pregunta: Deberían las Dosis alta de metotrexate vs Dosis alta de metrotexate más Irradiación craneal utilizarse para Profilaxis de Sistema Nervioso en Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda de Riesgo Medio y Alto?¹

Bibliografía: Vilmer E, Suciu S, Ferster A, Bertrand Y, Cavé H, et Al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. Children Leukemia Cooperative Group. Leukemia. 2000 Dec;14(12):2257-66.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia
No estudios	of Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Dosis alta de metotrexate	Dosis alta de metrotexate más Irradiación craneal	Relativo (95% CI)		
Sobrevida libre de enfermedad a 6 años (seguimiento mediana 9.4 años)											
1 ²	ECC	serio ³	N/A	no serio	N/A	ninguna	63/93 (66% ± 5.0%)	59/90 (68% ± 4.8%)	HR 0.89 (0.54 a 1.47)	2022 MODERADA	CRITICA

Tasa de recaídas a SNC (seguimiento mediana 9.4años)													
1 ²	ECC	serio ³	N/A	no serio	N/A	ninguna	8/93 (8.6% ±3.2)	13/90 (15% ± 4.0%)	HR 0.57 (0.24 a 1.35)	2222 MODERADA	CRITICA		
1	Niños	>	2	años	de	edad:	24 Gy,	Niños	1-2	años	de	edad:	20 Gy.
2	EstudioEORTC-CLCG												
3	Riesgo de sesgo no claro												

Pregunta: Debería usarse la radioterapia craneal en la intensificación temprana en pacientes con Leucemia Linfóide Aguda de riesgo estándar? ESTUDIO L84-11

Bibliografía: Tsuchida M, et al. Long term results of Tokyo Children's Cancer Study Group Trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984, 1999. *Leukemia* 2010; 24: 383-396

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia n=93	Radioterapia craneal n=102	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 15 años											
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	79.1% ± 4.5	68.5% ± 4.8%	0.071	???	CRITICA
Sobrevida global a 15 años											
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	87.3% ± 3.6%	79.6% ± 5.1%	0.227	???	CRITICA
Incidencia recaída testicular 15 años (n=49/50)											

1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	Ninguna	3.3% ± 3.3%	19.4% ± 7.6%	0.018	ALTA	CRITICA
----------------	-----	----------	-----	----------	-----	---------	-------------	--------------	-------	------	---------

¹ ESTUDIO L89-12

Pregunta: Debería usarse la radioterapia craneal como profilaxis SNC en pacientes con Leucemia Linfoide Aguda de riesgo estándar? ESTUDIO L92-13
Bibliografía: Tsuchida M, et al. Long term results of Tokyo Children´s Cancer Study Group Trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984, 1999. Leukemia 2010; 24: 383-396

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia n=71	Radioterapia craneal + 3 dosis doble intratecal n=50	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 15 años											
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	ninguna	58.0% ± 6.0%	60.0% ± 6.9%	0.942	ALTA	CRITICA
Sobrevida global a 15 años											
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	87.1% ± 4.0%	89.9% ± 6.5%	0.021	ALTA	CRITICA
Incidencia recaída testicular 15 años (n=37/22)											
1 ¹	ECC	no serio	N/A	no seria	N/A	Ninguna	7.8% ± 5.7%	26.4% ± 10.4%	0.021	ALTA	CRITICA

¹: ESTUDIO L92-13

TABLAS DE EVIDENCIA ANEXO

MANEJO DE LLA EN ADOLESCENTES

Protocolos pediátricos en adultos jóvenes y adolescentes con LLA
Pregunta: Debería un protocolo pediátrico utilizarse en leucemia linfoide aguda de adolescentes y adultos jóvenes?
Bibliografía: Ribera et al. J Clin Oncol 2008; 26:1843-1849

Evaluación de la calidad							No de pacientes bajo el protocolo		Calidad	Importancia
No of estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adolescentes n=35	Adultos jóvenes n=46		
% Sobrevida libre del evento a 6 años(Evento definido como falla, recaída o muerte)										
1 ²	Observacional ¹	No serio	N/A	N/A	N/A	ninguna	60% IC 95% 43 a 77%	63% IC95% 48 a 78%	BAJA	CRITICA
							P=NS			
% Sobrevida global a 6 años										
1	Observacional	No serio	N/A	N/A	N/A	ninguna	77% IC95% 63 a 90%	63% IC 95% 46 a 80%	BAJA	CRITICA
							P=NS			

EFFECTIVIDAD DEXAMETASONA VS PREDNISONA

VINCRIPTINA MAS PULSOS DE ESTEROIDES (DEXAMETASONA O PREDNISO(LO)NA)

Question:Cuál combinación debería usarse entre vincristina mas pulsos de esteroides (DEXA comparado con PRED) para la terapia de mantenimiento en la leucemia linfoide aguda infantil?

Bibliography: Eden TO, et al for CALLCG. Br J Haemathol 2010; 149:722-733

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	La adición de vincristina mas pulsos de esteroides	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Supervencia libre de evento a 5 años PRED (seguimiento de 3 a 20 años)												
8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	269/876 (30.7%)	334/849 (39.3%)	OR 0.71 (0.61 a 0.84) ²	78 fewer per 1000 (from 41 fewer to 110 fewer)	2020 MODERADA	CRITICA
Supervivencia libre de evento a 5 años DEXA												
8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	288/1563 (18.4%)	303/1569 (19.3%)	OR 0.94 (0.8 a 1.11)	9 fewer per 1000 (from 32 fewer to 17 more)	2020 MODERADA	CRITICA
Mortalidad PRED												
8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	serio ³	ninguna	198/876 (22.6%)	214/849 (25.2%)	OR 0.88 (0.72 a 1.06)	23 fewer per 1000 (from 57 fewer to 11 more)	2020 BAJA	CRITICA
Mortalidad DEXA												

8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	serio ⁴	ninguna	151/1563 (9.7%)	145/1569 (9.2%)	OR 1.04 (0.83 a 1.31)	3 more per 1000 (from 14 fewer to 25 more)	2022 BAJA	CRITICAL
Recaída SNC PRED												
8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	serio ⁴	ninguna	62/876 (7.1%)	46/849 (5.4%)	OR 1.20 (0.82 a 1.75)	10 more per 1000 (from 9 fewer to 37 more)	2022 BAJA	CRITICA
Recaída SNC DEXA												
8	Ensayos aleatorizados	serio ¹	no seria	no seria	serio ³	ninguna	27/1563 (1.7%)	28/1569 (1.8%)	OR 0.96 (0.57 a 1.63)	1 fewer per 1000 (from 8 fewer to 11 more)	2022 BAJA	CRITICA

¹ Riesgo de sesgo no claro

² p<0.001

³ Limite superior >25%

⁴ Limite inferior >25%

ANTRACICLINAS / CARDIOTOXICIDAD

USO DE DOXORUBICINA LIPOSOMAL

Pregunta:Efectividad del uso de Doxorubicina Liposomal vs Doxorubicina en niños con LLA

Bibliografía Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A.Cardiototoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer.BMC Cancer 2010 10:337.

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Calidad	Importancia
							N° de Pacientes		Efecto				
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorubicina Liposomal	Doxorubicina	Relativo (95% IC)	Absoluto			

1	ECC	no serio ¹	N/A	no serio	N/A	ninguna	12/315 (3.8%)	6/311 (1.9%) ⁸	NR	19 menos por 1000 (desde menos 19a menos 19)	???	CRITICA ⁹ ALTA
---	-----	-----------------------	-----	----------	-----	---------	------------------	------------------------------	----	---	-----	------------------------------

1	Bajo riesgo de sesgo																
2																	
3	Error	estándar	2.6%	(log	rank	p=0.67	vs	intervención)									
4																	
5	Control vs intervención																
6	Error	estándar	1.6%;	vs.					1.6%								
7	Control vs intervención																
8	P=0.12																

⁹ Grado 3 ó 4

Pregunta: Deberían Dos intensificaciones en quimioterapia vs Una intensificación en quimioterapia ser usadas en Niños entre 1 y 14 años con leucemia linfoide aguda?^{1,2}

Lugar: Hospital

Bibliografía: Failure of a new protocol to improve treatment results in paediatric lymphoblastic leukaemia: lessons from the UK Medical Research Council trials UKALL X and UKALL XI. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Gibson BE, Bailey CC, Hill FG, Hann IM; Medical Research Council Working Party On Childhood Leukaemia. Br J Haematol. 2002 Aug;118(2):445-55.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre cohortes	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Dos intensificaciones en quimioterapia	Una intensificación en quimioterapia	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 8 años (seguimiento mediana 102 meses)											
1	Estudios observacionales	serio ³	N/A	seria ⁴	N/A	ninguna	1255/2058 (61%)	951/1559 (61%)	0.7 ⁵	???	CRITICA
Sobrevida glol a 8 años (seguimiento mediana 102 meses)											
1	Estudios observacionales	serio ³	N/A	seria ⁴	N/A	ninguna	1667/2058 (81%)	1153/1559 (74%)	< 0.001 ⁶	???	CRITICA

¹ En el protocolo UKALL X los pacientes recibieron una intensificación y ² en el protocolo UKALL XI todos los pacientes recibieron dos intensificaciones.
³ Cambio en los protocolos, no son cohortes concurrentes.
⁴ No son cohortes concurrentes.

⁵ Sobrevida libre de evento 61% (95% de IC 58-63%)
⁶ La sobrevida global a 8 años en el estudio UKALL X fue 74% (72-76%) y en el estudio UKALL XI fue 81% (79-83%)

FASE DE MANTENIMIENTO

Nagatoshi 2010
Pregunta: Debería una terapia de mantenimiento tipo LSA2L2 vs un esquema con 6MP, MTX con pulsos de dexametasona y vincristina usarse en leucemia linfoide aguda pediátrica?
Bibliografía: Nagatoshi Pediatr Blood Cancer 2010; 55: 239-247

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Pulsos dezametasona y vincristina + 6MP y MTX SR n= 49 HR n= 46	LSA2L2 SR n= 49 HR n=48	Valor P			
TOXICIDAD . Elevaciones ALT Grado IV ¹												
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	SR= 13 HR= 4	SR = 17 HR = 2	NR NR	???	ALTA	CRITICA
Sobrevida libre de eventos (7 años)												
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	SR = 83.2% (IC95%: 72.6 a 93.8) HR = 70.9% (IC95%: 57.6 a 84.2)	SR = 87.5% (IC95%: 78.1 a 96.9) HR = 60.8% (IC95%: 45.96 a 75.7)	0.4 0.2	???	ALTA	CRITICA
Sobrevida global a 7 años												
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	SR = 89.5% (IC95%: 80.7 a 98.3) HR = 79.7% (IC95%: 67.5 a 91.9)	SR = 89.5% (IC95%: 85.2 a 93.8) HR = 79.9% (IC95%: 68.1 a 91.7)	0.05 0.5	???	ALTA	CRITICA

¹ Para otro tipo de toxicidad no hubo diferencias significativas

Pregunta: Debería la tioguanina vs Mercaptopurina usarse para el tratamiento de mantenimiento de niños con leucemia linfoide aguda?
Bibliografía: Harms Dorthe O, et al. Blood 2003; 102: 2736-2740

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tioguanina	Mercaptopurina	Valor p		
Sobrevida libre de la evento a 6 años (follow-up median 7.6 years)											
1	ECC	Serio ¹	N/A	no serio	N/A	ninguna	184/236 (78% ±3%) ²	186/238 (78.2%±3%)	0.87	MODERADA	CRITICA ²

¹ Riesgo de sesgo no claro: Aleatorización inespecífica. Resultados breves
² El tratamiento con tioguanina fue mas complicado de manejar debido a un perfil de toxicidad específica de mielosupresión prolongada con marcada trombocitopenia. No hay más datos de toxicidad discriminados por grupo de tratamiento

Pregunta: Debería Un esquema de mantenimiento con 6MP+MTX (con o sin pulsos de vincristina y dexametasona) vs Una fase de continuación más intensiva be used in leucemia linfoide aguda pediátrica?
Bibliografía: Felice MS, et alPediatr Blood Cancer 2011; 57: 47-55

Evaluación de la calidad							No of pacientes		Diferencia entre tratamientos / Efecto	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Un esquema de mantenimiento con 6MP+MTX (con o sin pulsos de vincristina y dexametasona)	Una fase de continuación más intensiva	Valor P / OR		
Sobrevida libre de enfermedad en riesgo estándar (media de seguimiento 138 meses; evaluada con: Recaída, muerte, segunda neoplasia maligna desde la remisión completa)											
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	63/71 (88.7%)	53/62 (85.5%)	0.217	ALTA	CRITICA

Sobrevida libre de enfermedad en riesgo intermedio (media de seguimiento 138 meses; evaluada con: Recaída, muerte, segunda neoplasia maligna desde la remisión completa)											
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	88/117 (75.2%)	87/113 (77%)	0.191	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD neutropenia febril en paciente de riesgo estándar (media de seguimiento 138 meses; evaluada con: Episodios analizados en la fase de continuación)											
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguna	Episodios =10	Episodios=62 ¹	OR 7.1 (3.2 to 16.2) ²	ALTA	CRITICA
TOXICIDAD Número de días de hospitalización en pacientes de riesgo ESTÁNDAR (media de seguimiento 138 meses; evaluada con: Episodios analizados en la fase de continuación)											
1	ECC	no serio	N/A	no serio	N/A	ninguno	Días de hospitalización=38	Días de hospitalización=233 ¹	OR 7.1 (4.1 to 11.2) ³	ALTA	CRITICA

¹

²En pacientes de riesgo intermedio el OR fue de 3.0, sin especificar

³En pacientes de riesgo intermedio elOR fue de 3.0 sin especificar IC95%

p<0.001
IC95%

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LLA

Pregunta: Debería omitirse la radioterapia craneal en Pacientes menores de 18 años de edad con leucemia linfoide aguda?¹

Bibliography: Liang DC, et al. Long term results of taiwan pediatric oncology group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010; 24: 357-405.

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Diferencia entre tratamientos	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolo TPOG 97 Con radioterapia craneal n=602	Protocolo TPOG 2002 Sin radioterapia craneal n=788	Valor p		
Sobrevida libre de eventos a 5 años											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ¹	no seria	ninguna	69.3 % ±1.9%	77.4 % ±1.7%	0.0004	???? MUY BAJA	CRITICA
Sobrevida Global a 5 años											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ¹	no seria	ninguna	75.5% ±1.8%	83.5% ± 1.6%	NR	???? MUY BAJA	CRITICA

Segundas neoplasias											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ¹	no seria	ninguna	0.99%	0.12%	NR	???	CRITICA
										MUY BAJA	
Recaídas aisladas a SNC a 10 años											
1	Estudio observacional	no serio	no seria	Seria ¹	no seria	ninguna	4.7% ± 0.9%	3.8% ± 0.8%	0.53	???	CRITICA
										MUY BAJA	

¹ Cohortes no concurrentes

Autor(s): Creutzig U
Date: 2012-03-04
Question: Podría HAM vs No HAM ser usado para LMA de novo en niños menores de 18 años con alteración t(8;21)?
Settings: Centros especializados de hemato-oncología
Bibliography: Blood 2011; 118(20): 5409-15

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HAM	No HAM	HAM	No HAM		
Sobrevida libre de evento a 5 años												
1	Estudio observacional	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	13/78	20/53	(16.7%)	(37.7%)	MODERADA	CRITICA

Autor(s): Shienk RF. 2008
Fecha: 2011-11-13
Pregunta: Podria el Trasplante vs Quimioterapia ser usado para LMA de novo en menores de 18 años?
Escenario: Hospitales especializados en hematoncologia
Bibliografia: German AML Intergroup and CIBMTR . 2008 Feb;14(2):187-96.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante	Quimioterapia	Trasplante	Quimioterapia		
Muerte relacionada con el tratamiento (promedio de seguimiento 71 meses)												
1	Estudio observacional	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	38/118	8/132	(32.2%)	(6.1%)	MUY BAJO	CRITICA
Recaída (promedio de seguimiento 71 meses)												
1	Estudio observacional	serio ³	no seria	serio	no seria	ninguna	17/118	38/132	(14.4%)	(28.8%)	MUY BAJO	CRITICA

¹ Pacientes con LMA de novo menores de 18 años en remisión completa después de la inducción.
² Cohortes con diferentes tipos de tratamiento, no hay pacientes menores de 16 años.
³ Cohortes con diferentes tipos de tratamiento quimioterapéutico, no hay pacientes menores de 16 años.

Autor(s): Farag SS. 2005
Fecha: 2011-11-02
Pregunta: Podría ADE o ADEP vs AD ser usada para LMA de Novo en menores de 18 años?
Escenario: Hospitales con servicio de hematoncología
Bibliografía: J Clin Oncol. 2005 Jan 20;23(3):482-93.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ADE o ADEP	AD	ADE o ADEP	AD			
Sobrevida global a 5 años (mediana de seguimiento 7.4 años)													
1	Estudio observacional	serio	no seria	Serio	no seria	ninguna	39/82	32/70	(47.6%)	45.7%)	???	MUY BAJO	CRITICA

ADE: Citarabina mas daurobicina mas etopósido. ADEP: Dosis escalonada de etopósido mas daunoribicina
Autor(s): Fernandez HF. 2009
Fecha: 2011-11-13
Pregunta: Podría las Altas dosis de citarabina y daunorubicina vs Dosis estándar ser usado en pacientes con LMA mayores de 18 años?
Escenarios: Mediana de edad 48 años (17-60)
Bibliografía: N Engl J Med. 2009 Sep 24;361(13):1249-59.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje / mediana de sobrevida en meses		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de citarabina y daunorubicina	Dosis estándar	Altas dosis de citarabina y daunorubicina	Dosis estándar		

Sobrevida global (mediana de seguimiento 25.2 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	199/330	168/327	(60.3%) / 23.7 meses	(51.4%) / 15.7 meses	???? ALTA	CRITICA
Remision completa (mediana de seguimiento 25.2 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	204/283	168/293	(72.1%)	(57.3%)	???? ALTA	CRITICA

Autor(s):	Rubnitz	JE	2009
Fecha:	2011-11-12		
Pregunta:	Podría la Infusion continua citarabina vs Infusion corta diaria de citarabina ser usada para LMA de novo en menores de 18 años?		
Escenario:	Hospitales	con	servicio
Bibliografía:	Leukemia 2009 Aug;23(8):1410-6.		

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infusion continua citarabina	Infusion corta diaria de citarabina	Infusion continua citarabina	Infusion corta diaria de citarabina		
Remisión completa (mediana de seguimiento 5 años)												

1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	44/46	38/50	(95.7%)	(76%)	ALTO	CRITICA
---	----------------------	-------	----------	-------	----------	---------	-------	-------	---------	-------	------	---------

Autor(s):

Fecha:

Question: Podría IdadCTER vs FAMP/AC + Idarubicina ser usado para Niños menores de 18 años con LMA de novo M0-M2 y M4-M7.?¹

Settings: Centros especializados en hemato-oncología

Bibliography: Blood. 2008 Feb 1;111(3):1044-53.

Lange

BJ

2012-03-03

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IdaDCTER	FAMP/AC + Idarubicina	IdaDCTER	FAMP/AC + Idarubicina		
Sobrevida a 5 años (promedio de seguimiento 56 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	218/367	210/371	(59.4%)	(56.6%)	MODERADA	CRITICA

¹ FAMP/AC + Idarubicina: Fludarabina+ Citarabina+Idarubicina. IdadCTER: Idarubicina+citarabina+etoposido+tioguanina+dexametasona

Autor(s):

Fecha:

Pregunta: PodríaTAD-HAM vs TAD-TAD ser usada para LMA aguda de novo en niños menores de 18 años?

Settings: Centros de atención en hemato-oncología.

Bibliography: Blood. 1999 Jun 15;93(12):4116-24.

Büchner

T

2012-03-04

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAD-HAM	TAD-TAD	TAD-HAM	TAD-TAD		
Remisión completa (seguimiento promedio 6 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	238/365	177/360	(65.2%)	(49.2%)	2000	CRITICA

											MODERADA	
Sobrevida global a 5 años (seguimiento promedio 6 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	88/365	65/360	(24.1%)	(18.1%)	2022 MODERADA	CRITICA

Autor(s): Koreth J. 2009
Fecha: 2011-11-23
Pregunta: Podría SCT alogenico donante vs QT ser usada LMA de novo en menores de 18 años?¹
Escenario: Hospitales con servicio de hematoncología
Bibliografía: JAMA. 2009 Jun 10;301(22):2349-61.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto	Calidad	Importancia	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SCT alogénico donante ¹	QT ²	Hazard Ratio (95% CI)			
Sobrevida Global 1 (promedio de seguimiento 90 meses)												
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión no seria	ninguna	1768	3021	HR 0.90 (0.82 a 0.97) ³	2022 MODERADA	CRITICA	
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión no seria	ninguna	1768	3021	HR 1.07 (IC95%: 0.83 a 1.38) ⁴	2022 MODERADA	CRITICA	
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión no seria	ninguna	1768	3021	HR 0.83 (IC95%: 0.74, 0.93) ⁵	2022 MODERADA	CRITICA	

6	Estudios observacionales	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	No serio	Imprecisión no seria	ninguna	161/406 (39.7%)	615/1080 (56.9%)	RR 0.71 (0.58 to 0.86)	165 fewer per 1000 (from 80 fewer to 239 fewer)	2222 ALTA	CRITICA
---	--------------------------	--------------------------	-------------------------	----------	----------------------	---------	-----------------	------------------	------------------------	---	-----------	---------

Autor(s): Shienk RF. 2008
Fecha: 2011-11-13
Pregunta: Podría el Trasplante vs Quimioterapia ser usado para LMA de novo en menores de 18 años?
Escenario: Hospitales especializados en hematoncología
Bibliografía: German AML Intergroup and CIBMTR . 2008 Feb;14(2):187-96.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante	Quimioterapia	Trasplante	Quimioterapia		
Muerte relacionada con el tratamiento (promedio de seguimiento 71 meses)												
1	Estudio observacional	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	38/118	8/132	(32.2%)	(6.1%)	2222 MUY BAJO	CRITICA
Recaída (promedio de seguimiento 71 meses)												
1	Estudio observacional	serio ³	no seria	serio	no seria	ninguna	17/118	38/132	(14.4%)	(28.8%)	2222 MUY BAJO	CRITICA

¹ Pacientes con LMA de novo menores de 18 años en remisión completa después de la inducción.
² Cohortes con diferentes tipos de tratamiento, no hay pacientes menores de 16 años.
³ Cohortes con diferentes tipos de tratamiento quimioterapéutico, no hay pacientes menores de 16 años.

Autor(s): Schlenk 2008
Fecha: 2012-03-05
Pregunta: Podría HCT vs QT ser usado en Menores de 18 años con LMA?¹
Escenario: Hospitales especializados en hematoncología
Bibliografía: German AML Intergroup and CIBMTR . 2008 Feb;14(2):187-96.

Calidad de la evaluación							No de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia
--------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------	------------	---------	-------------

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCT ¹	QT ²	HCT	QT		
Muerte relacionada con el tratamiento (promedio de seguimiento 94 meses)												
1	Estudio observacional	serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	38/118	11/132	32.2%)	(8.3%)	2222 MUY BAJA	CRITICA
Riesgo de Recaída (promedio de seguimiento 94 meses)												
1	Estudio observacional	serio ¹	no seria	no seria	no seria	ninguna	17/118	39/132 (29.5%)	(14.4%)	(29.5%)	2222 MUY BAJA	CRITICA

¹ HCT: Transplante de células hematopoyéticas

² QT: Quimioterapia

Autor(s): Gupta 2010.
Fecha: 2011-11-30
Pregunta: Podría URD bien emparentado vs URD parcialmente emparentado ser usada para LMA de novo en menores de 18 años?¹
Escenario: Hospitales especializados en hematoncología
Bibliografía: Blood. 2010; 116(11):1839-1848

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Hermano compatible	No emparentado parcialmente compatible	Hermano compatible	No emparentado parcialmente compatible		
Incidencia acumulada de mortalidad (mediana de seguimiento 44 meses)												
1	Estudio observacional	serio ²	no inconsistencia	no indirecta	no imprecisión	ninguna	48/226	170/358	(21%)	(47%)	2222 MUY BAJO	CRITICA

¹
² Sesgo de selección.
Autor(s): : Basara N. 2009.
Fecha: 2011-11-28
Pregunta: Podría HCT vs QTser usada para LMA en menores de 18 años?^{1,2}
Escenario: Hospitales especializados en hematoncología.
Bibliografía: Leukemia (2009) 23, 635–640

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HCT	QT	HCT	QT		
Sobrevida Global a 2 años. (mediana de seguimiento 19 meses)												
1	Estudio observacional	serio ³	no seria	serio ⁴	no seria	ninguna	25/47 (53.2%)	7/30 (23.3%)			???	CRITICA

¹ HCT: transplante de células hematopoyéticas. (Grupo Donor).
² QT: Quimioterapia.(grupo Donor).
³ Sesgo de seleccion.
⁴ el Rango minimo de edad, en varios pacientes fue de 17 años.

Autor(s): Jourdan E. 2005
Fecha: 2011-11-13
Pregunta: Podría ASCT inmediato HiDAC vs ASCT después uno o más ciclos de HiDAC ser usado por LMA de novo en menores de 18 años?¹
Escenario: Hospitales especializados en hematoncología
Bibliografía: Br J Haematol. 2005 May;129(3):403-10

Calidad de la evaluación					No de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia
--------------------------	--	--	--	--	-----------------	------------	---------	-------------

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ASCT ¹ y 1 ciclo de HiDAC ²	ASCT y 2 ciclos de HiDAC	ASCT y 1 ciclo de HiDAC	ASCT y 2 ciclos de HiDAC		
Sobrevida Global (promedio de seguimiento 5 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	27/65	34/63	(41%)	(53%)	MODERADA	CRITICA
Sobrevida libre de enfermedad(promedio de seguimiento 5 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	25/65	30/63	(39%)	(48%)	MODERADA	CRITICA
Incidencia acumulada de recaída (promedio de seguimiento 5 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	37/65	29/63	(57%)	(47%)	MODERADA	CRITICA
Muerte (promedio de seguimiento 5 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio	no seria	serio	no seria	ninguna	5/65	4/63	(8%)	(8%)	MODERADA	CRITICA

¹ ASCT: Trasplante de celulas stem autólogo.

² HiDAC: Altas dosis de citarabina

Date:

2012-03-12

Pregunta:

Podría el Etoposido vs No Etoposido ser usado como tercer medicamento en la inducción para LMA de novo en niños menores de 18 años?

Escenario:

Centros de oncohematología

Bibliografía:

Blood vol 75 # 1 Enero 1990: 27-32

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Etoposido	No Etoposido	Etoposido	No Etoposido		
Sobrevida global a un año (promedio de seguimiento 32 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	81/132	56/132	(61.4%)	(42.4%)	MODERADA	CRITICA
Diarrea toxicidad grado 3												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	19/264	13/264	(7.2%)	(4.9%)	MODERADA	CRITICA

Author(s):

Preisler

1987

Date:

2012-03-12

Question:

Should TAD vs 7+3 ser usado para LMA de novo en pacientes por encima y debajo de 60 años?

Settings:

Centros especializados en hematooncología

Bibliography:

Blood 1987, 69: 1141-1449

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TAD	7+3	TAD	7+3		

Remision completa												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	123/216	111/211	(56.9%)	(52.6%)	7777 MODERADA	CRITICA

TAD: Adición de thioguanina al esquema estándar en la iducción
7+3: Esquema estándar en la iducción: Citarabina por 7 días + daunorubicina por 3 días.

Autor(s):

Fecha:

Pregunta: Podría DCTER vs Inducción estándar ser usado para LMA de novo en niños de 0-21 años?¹

Escenario:

Bibliografía: Bloood vol 87, # 12 Jun 15, 1996: 4979-4989

Woods

2006

2012-03-12

hematooncología

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DCTER	Inducción estándar	DCTER	Inducción estándar			
Sobrevida libre de evento a 3 años (follow-up mean 3 years)													
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	124/295	79/294	(42%)	(26.9%)	???	MODERADA	CRITICA
Toxicidad gastrointestinal (follow-up mean 3 years)													
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	92/295	36/294	(31.2%)	(12.2%)	???	MODERADA	CRITICA
Toxicidad hepática (follow-up mean 3 years)													
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	37/295	16/294	(12.5%)	(5.4%)	???	MODERADA	CRITICA

¹ DCTER: Inducción secuencial intensiva.

Autor(s): : Burnett 2009
Fecha: 2012-03-12
Pregunta: Podrían Cinco ciclos MidAc vs Cuatro ciclos ICE ser usados para LMA de novo entre 0-mas de 60 años, menores de 15 años (115) en 4 ciclos y (117) en 5?
Escenario: Centros especializados en hematooncología
Bibliografía: Journal Clin Oncol vol 28; 4:586-595

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Hazard ratio	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cinco ciclos MidAc	Cuatro ciclos ICE	HR (95% IC)		
Sobrevida a 8 años (mediana de seguimiento 8.4 años)											
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	231/496 (46.6%)	240/496 (48.4%)	HR 0.98 (0.82 to 1.17)	ALTA	CRITICA
Incidencia de recaída (mediana de seguimiento 8.4 años)											
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	232/496 (46.8%)	258/496 (52%)	HR 0.86 (0.72 to 1.03)	ALTA	CRITICA

Cinco ciclos MidAc : Dos ciclos de inducción y dos de consolidación: Mitoxantrona/citarabina
Cuatro ciclos ICE : Dos de induccion y tres de consolidación: Idarubicina/citarabina/etoposido

Autor(s): Othake S 2011
Fecha: 2012-03-12
Pregunta: Podrían Altas dosis de DNR vs Dosis estándar de IDR ser usadas en LMA de novo en pacientes mayores y menores de 50 años?^{1,2}
Settings: Centros de hematooncología
Bibliography: Blood 2011; 117(8): 2358-2365

Calidad de la evaluación						No de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia
--------------------------	--	--	--	--	--	-----------------	------------	---------	-------------

No estudios	de Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de DNR	Dosis estándar de IDR	Altas dosis de DNR	Dosis estándar de IDR		
Sobrevida Global a 5 años (mediana de seguimiento 48 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	252/525	256/532	(48%)	(48.1%)	ALTA	CRITICA
Sepsis (mediana de seguimiento 48 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	26/525	48/532	(5%)	(9%)	ALTA	CRITICA
Muerte temprana (mediana de seguimiento 48 meses)												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	11/525	25/532	(2.1%)	(4.7%)	ALTA	CRITICA

¹ Altas dosis de daunorubicina

² Dosis estándar de idarubicina

Autor(s): Lowenberg **2011**
Fecha: 2012-03-14
Pregunta: Podrían Altas dosis de citarabina en inducción-remisión vs Dosis intermedias de citarabina en inducción-remisión ser usadas en LMA de novo con mediana de edad de 49 años?
Escenario: Centros de hematología
Bibliografía: N Engl J Med 2011;364:1072-36

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Odds ratio	Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Altas dosis de citarabina en inducción-remisión	Dosis intermedias de citarabina en inducción-remisión	OR (95% IC)		
Sobrevida libre de evento (mediana de seguimiento 5 años)											
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	148/429 (34.5%)	144/431 (33.4%)	OR 0.98 (0.83 a 1.15)	ALTA	CRITICA
Sobre vida global (mediana de seguimiento 5 años)											
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	178/429 (41.5%)	171/431 (39.7%)	OR 0.99 (0.83 a 1.17)	ALTA	CRITICA
Muerte durante los primeros 3 meses (mediana de seguimiento 5 años)											
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	72/429 (16.8%)	52/431 (12.1%)	OR 1.41 (0.99 a 2.01)	ALTA	CRITICA

Author(s): Mayer 1994
Fecha: 2012-03-14
Pregunta: Podrían Cuatro ciclos de dosis altas de citarabina vs Cuatro ciclos de dosis intermedias de citarabina ser usadas en LMA de novo en menores de 60 años?
Escenario: Centros especializados de hematooncología
Bibliografía: N Engl J Med 1994;331.896-903

1	Estudio aleatorizado	serio ²	no seria	serio	no seria	ninguna	25/106	15/110	(23.6%)	(13.6%)	???	CRITICA
											ALTA	

Autor(s): Rubnitz 2010
Fecha: 2012-03-14
Pregunta: Podría HSCT donante alto riesgo vs QT 3 ciclos bajo riesgo ser usada para LMA de novo en menores de 18 años?
Settings: Centros especializados en hematooncología
Bibliografía: Lancet oncol 2010;11:543-52

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	HSCT donante alto riesgo	QT 3 ciclos bajo riesgo	HSCT donante alto riesgo	QT 3 ciclos bajo riesgo		
Sobrevida global a 3 años (seguimiento promedio 6 años)												
1	Estudio aleatorizado	serio ²	no sería	serio	no sería	ninguna	27/48	16/31	(56.3%)	(51.6%)	ALTA	CRITICA

Autor(s): Koreth J. 2009
Fecha: 2011-11-23
Pregunta: Podría SCT alogénico donante vs QT ser usada LMA de novo en menores de 18 años?¹

Escenario: Hospitales con servicio de hematoncología
Bibliografía: JAMA. 2009 Jun 10;301(22):2349-61.

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SCT alogenico donante ¹	QT ²	Hazard Ratio (95% CI)			
Sobrevida Global para el grupo total (promedio de seguimiento 90 meses)												
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión seria	ninguna	1768	3021	HR 0.90 (0.82 a 0.97) ³	MODERADA	CRITICA	
Sobrevida Global para bajo riesgo citogenético (promedio de seguimiento 90 meses)												
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión seria	ninguna	1768	3021	HR 1.07 (IC95%: 0.83 a 1.38) ⁴	MODERADA	CRITICA	
Sobrevida Global para riesgo citogenético intermedio (promedio de seguimiento 90 meses)												
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión seria	ninguna	1768	3021	HR 0.83 (IC95%: 0.74, 0.93) ⁵	MODERADA	CRITICA	
Sobrevida Global para riesgo citogenético alto (promedio de seguimiento 90 meses)												
15	Estudio aleatorizado	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	Serio ²	Imprecisión seria	ninguna	1768	3021	HR 0.73 (0.59 a 0.9) ⁶	MODERADA	CRITICA	

¹ SCT: Trasplante de células stem.² Quimioterapia sin donante..
³ Grupo total.
⁴ Bajo riesgo citogenético
⁵ Riesgo citogenético intermedio
⁶ Riesgo citogenético alto

Author(s): Bleakley, 2002

Fecha: 2012-03-05

Pregunta: Podría un Donante BMT vs NO donante BMT ser usado para LMA post remisión en niños menores de 18 años?

Settings: Centros de hemato-oncología

Bibliography: Bone Marrow trasplantation (2002) 29: 843-852

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Donante BMT	NO donante BMT	Relative (95% CI)	Absolute		
Recaída (seguimiento promedio 5.6 años)												
5	Estudios observacionales	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	No serio	Imprecisión no seria	ninguna	77/232 (33.2%)	358/810 (44.2%)	RR 0.59 (0.48 to 0.72)	181 fewer per 1000 (from 124 fewer to 230 fewer)	2222 ALTA	CRITICA
Recaída o muerte (seguimiento promedio mean 5.6 años)												
6	Estudios observacionales	Riesgo de sesgo no serio	Inconsistencia no seria	No serio	Imprecisión no seria	ninguna	161/406 (39.7%)	615/1080 (56.9%)	RR 0.71 (0.58 to 0.86)	165 fewer per 1000 (from 80 fewer to 239 fewer)	2222 ALTA	CRITICA

Autor(s): : Wang H, 2001

Fecha: 2012-03-12

Pregunta: Podrían ATO/ATRA vs ATO sola ser usados para LMA pormielocítica.?

Escenario: Centros especializados en hematooncología

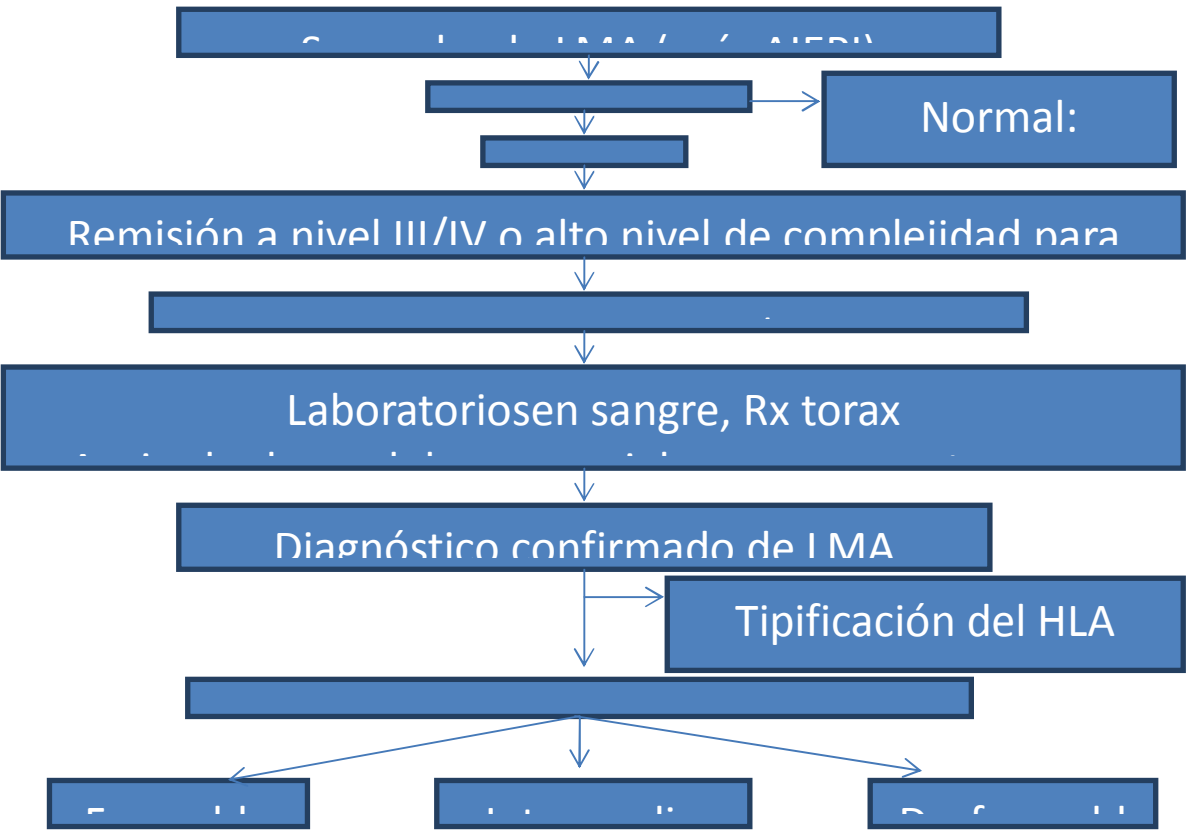
Bibliografía: Leukemia Research 35 (2011) 1170-1177

Calidad de la evaluación							No de pacientes	Hazard ratio	Calidad	Importancia
--------------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------	--------------	---------	-------------

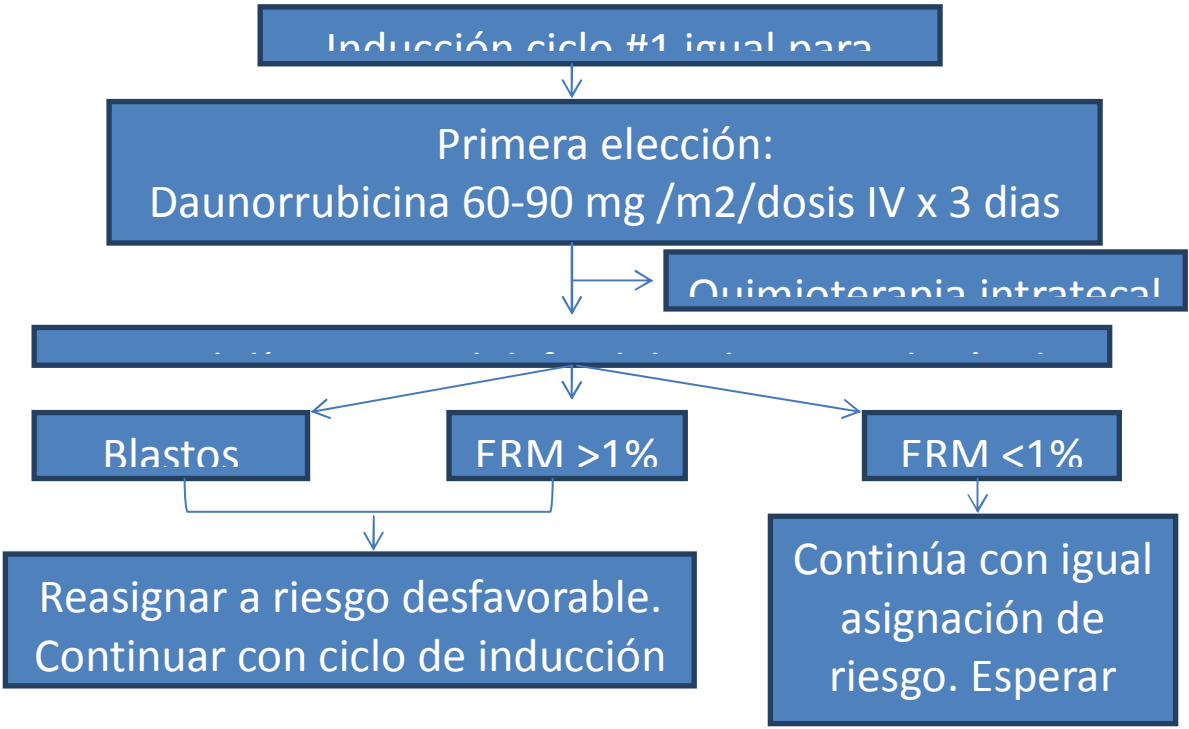
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ATO/ATRA	ATO sola	RR (95% IC)		
Recaída (mediana de seguimiento 20 meses)											
3	Estudio aleatorizado	no serio	no seria	serio	no seria	ninguna	33/255 (12.9%)	48/202 (23.7%)	RR 1.08 (1.00 a 1.17)	ALTA	CRITICA
Sobre vida libre de enfermedad (mediana de seguimiento 20 meses)											
3	Estudio aleatorizado	no serio	no seria	serio	no seria	ninguna	228/255 (89.7%)	143/202 (70.5%)	RR 1.22 (1.00 a 1.50)	ALTA	CRITICA
Remisión molecular después de consolidación (mediana de seguimiento 20 meses)											
3	Estudio aleatorizado	no serio	no seria	serio	no seria	ninguna	30/43 (70%)	16/41 (39%)	RR 1.74 (1.14 a 2.66)	ALTA	CRITICA

Anexo 6. Algoritmos de manejo LMA

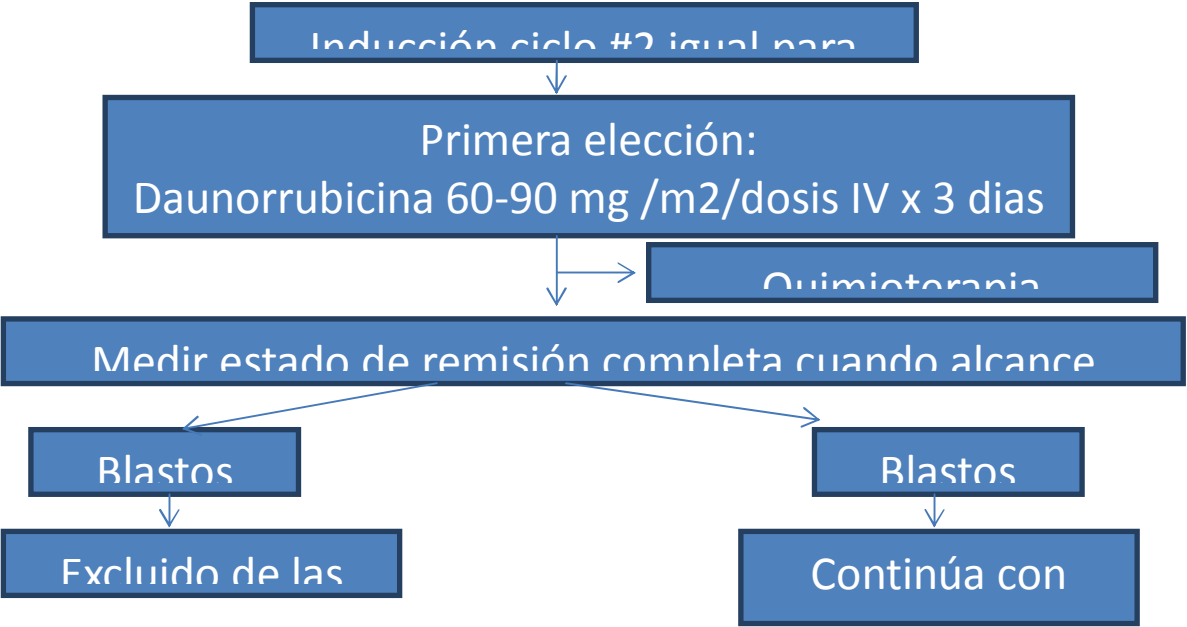
Diagnóstico y clasificación inicial



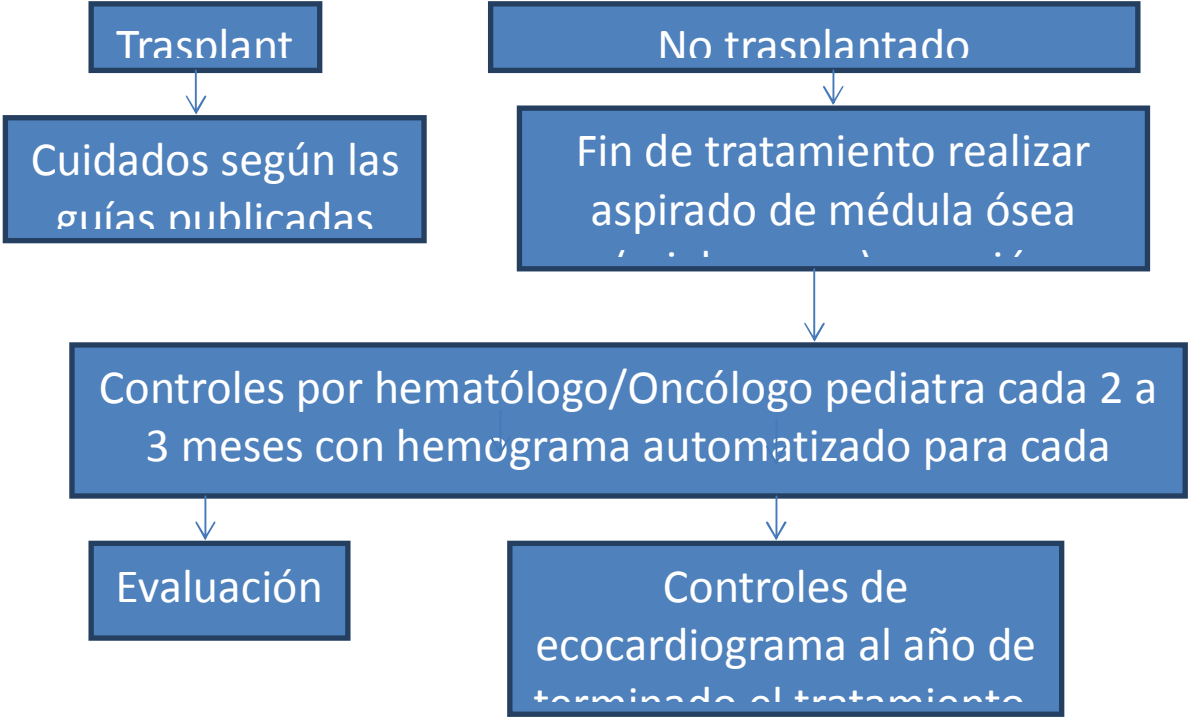
Tratamiento Inducción



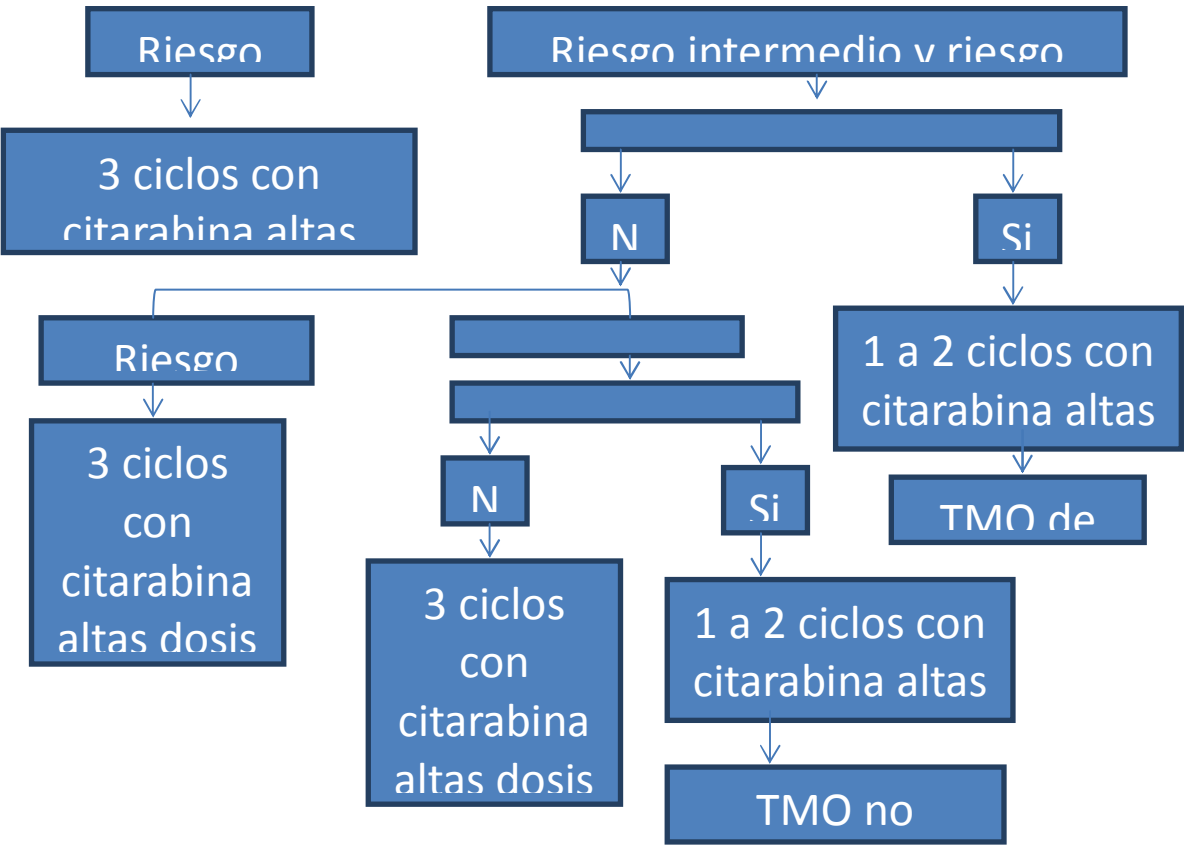
Tratamiento Inducción



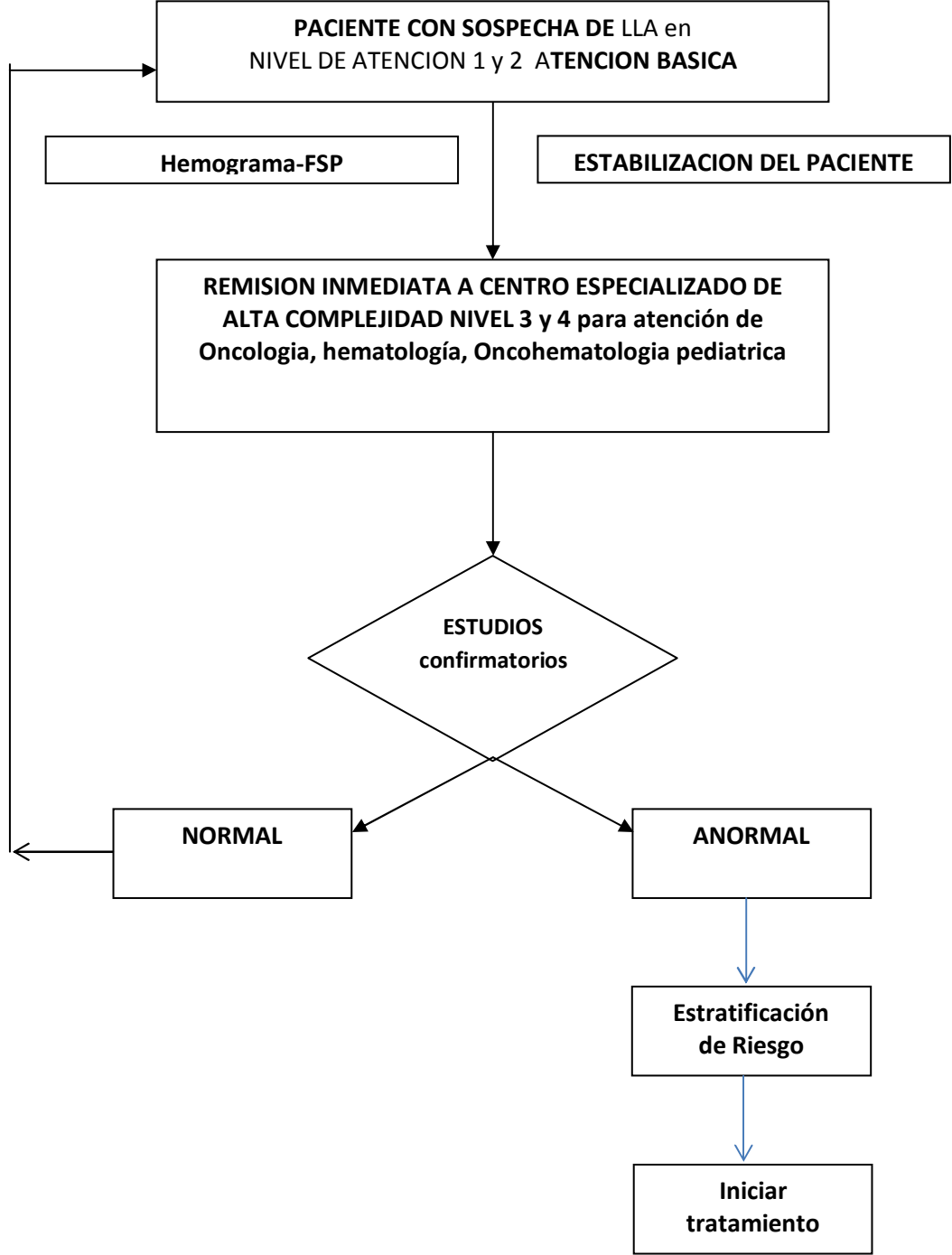
Seguimiento

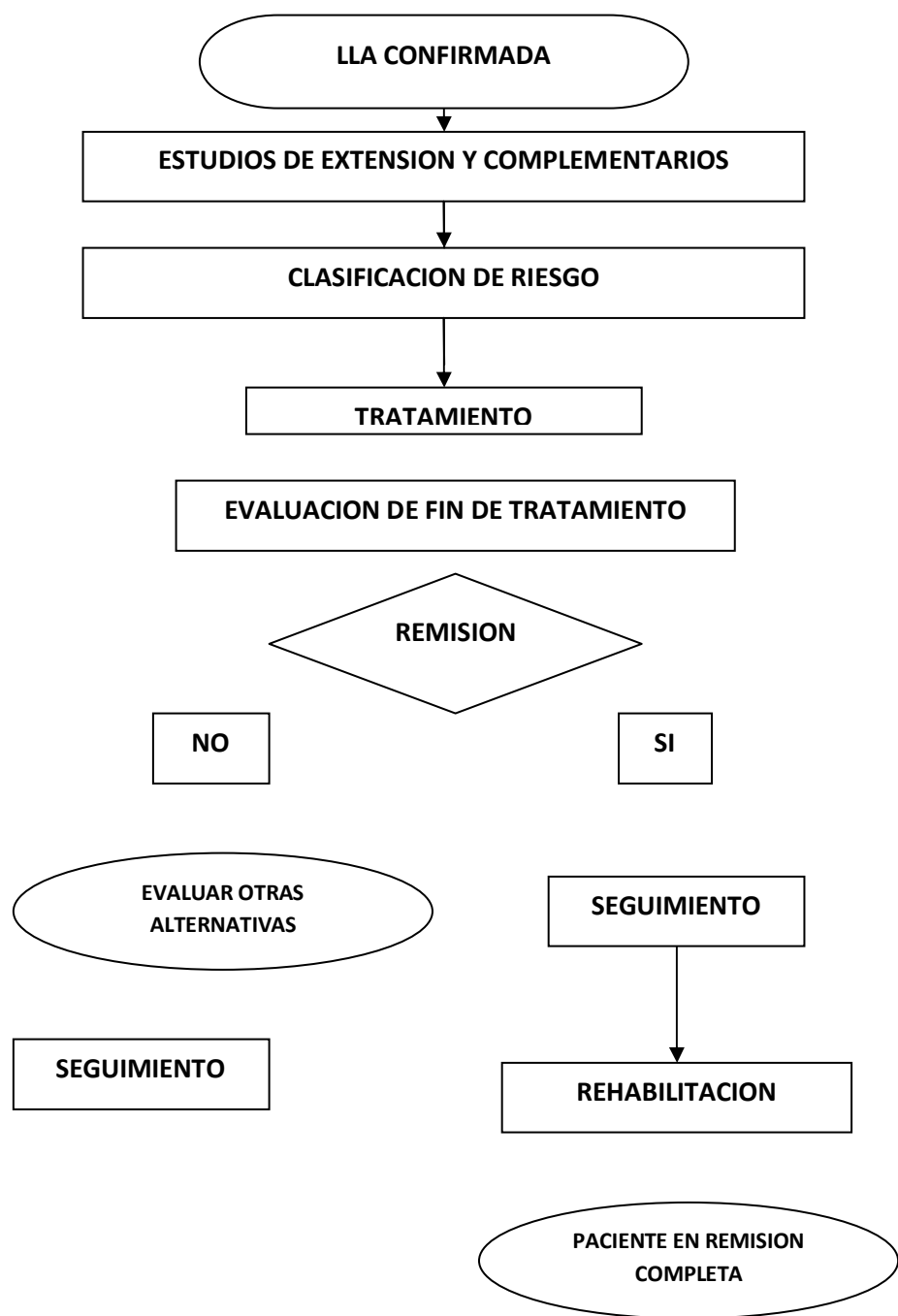


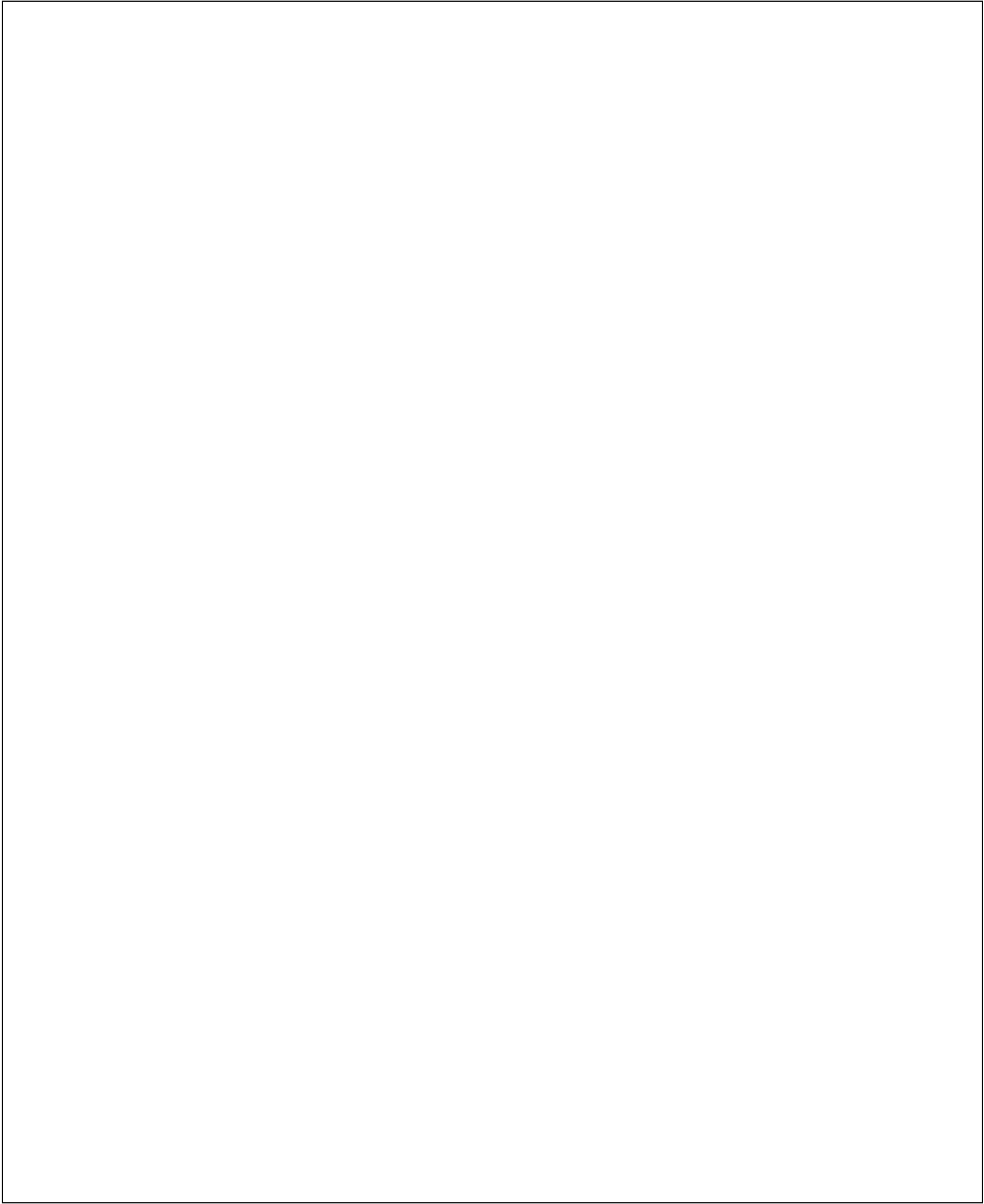
Quimioterapia de post-remisión (Consolidación)



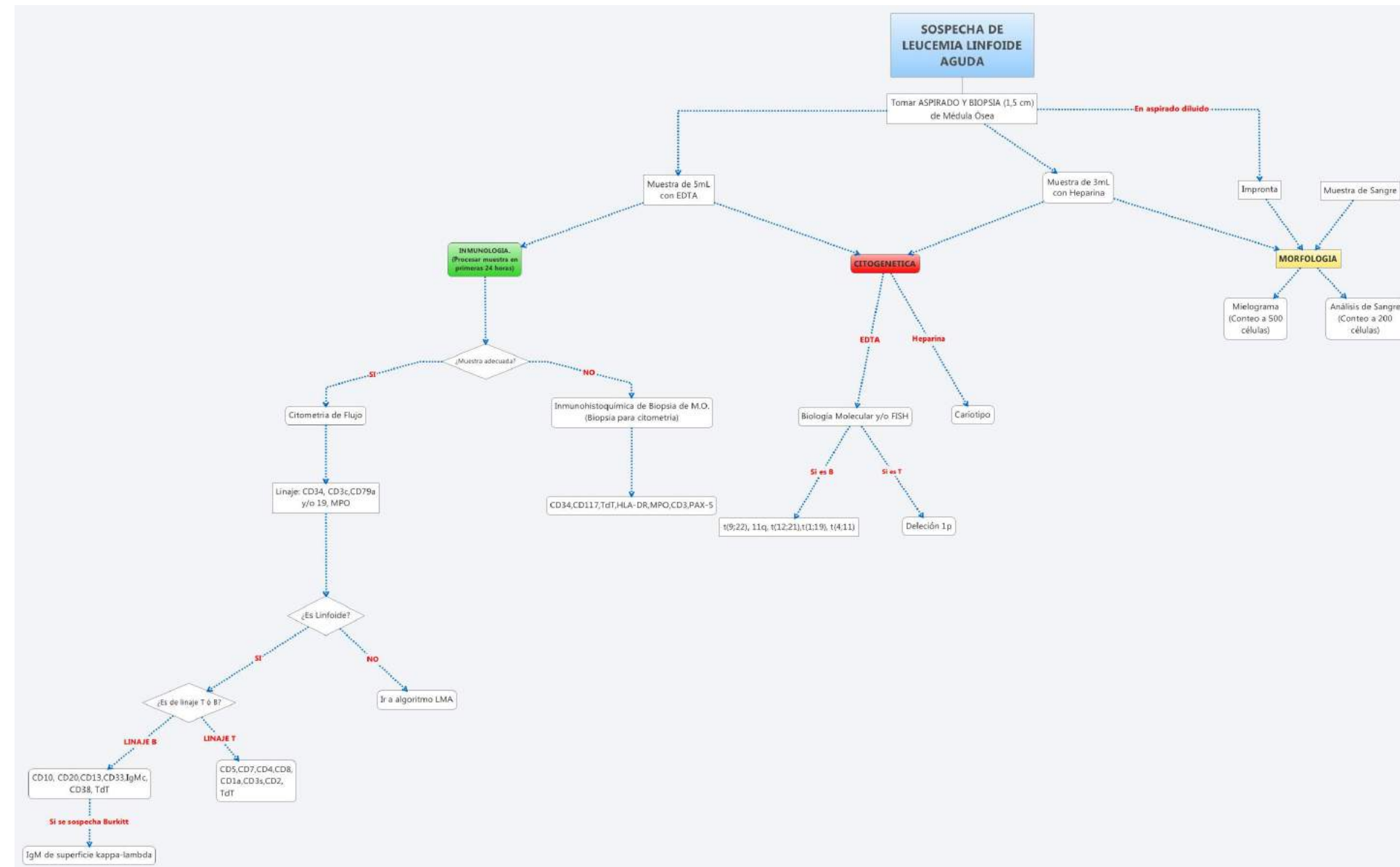
ALGORITMO DE MANEJO LLA

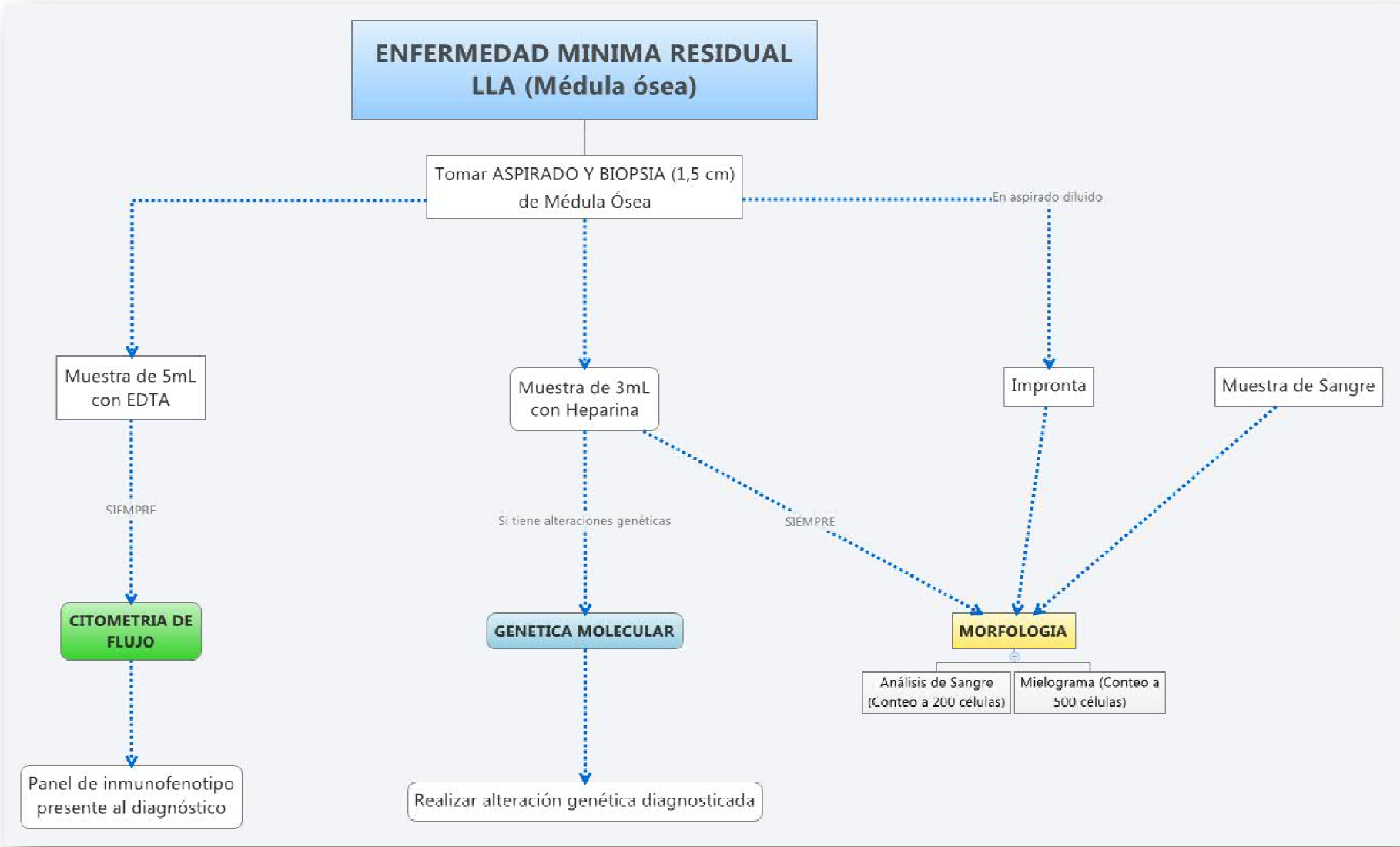


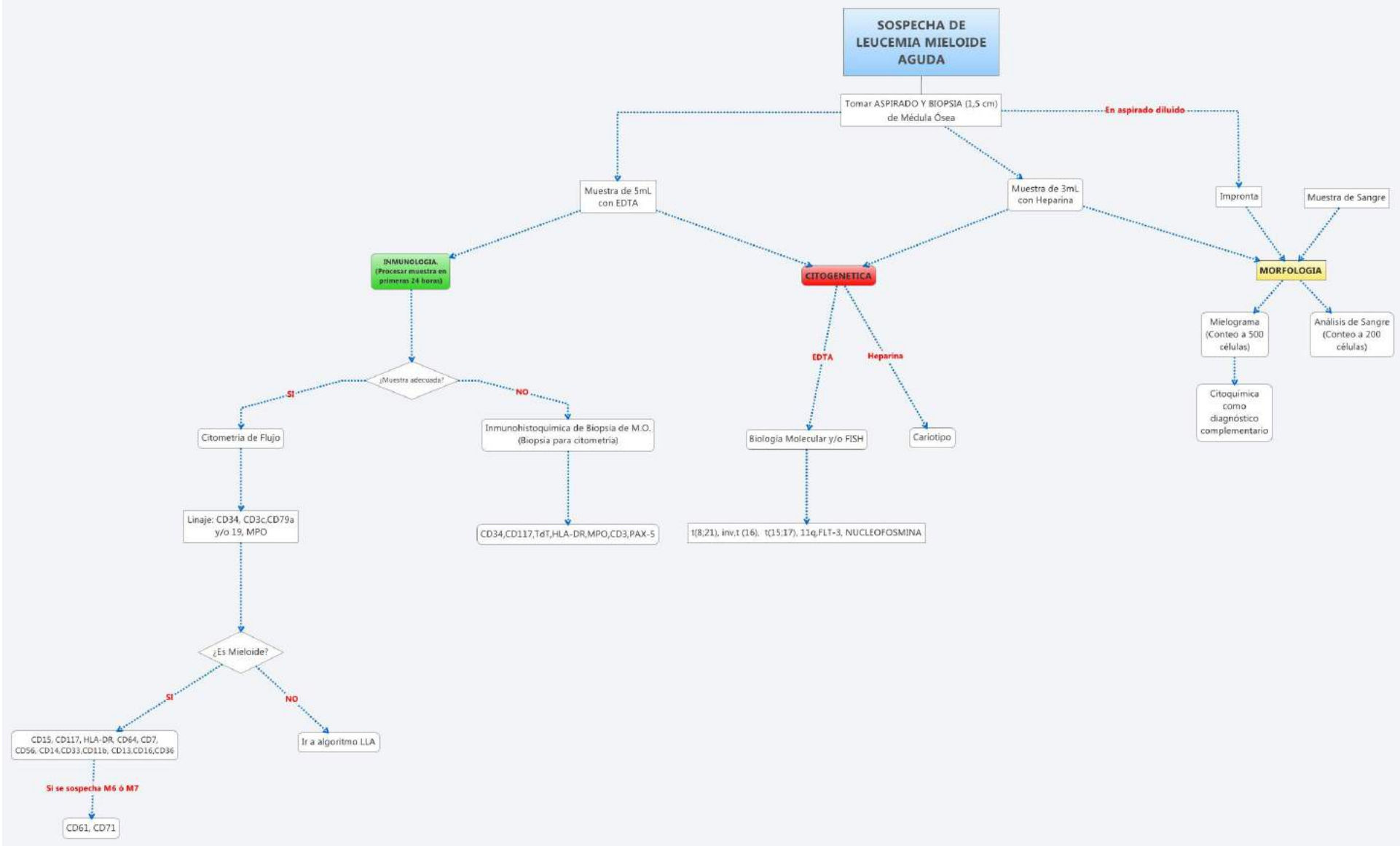


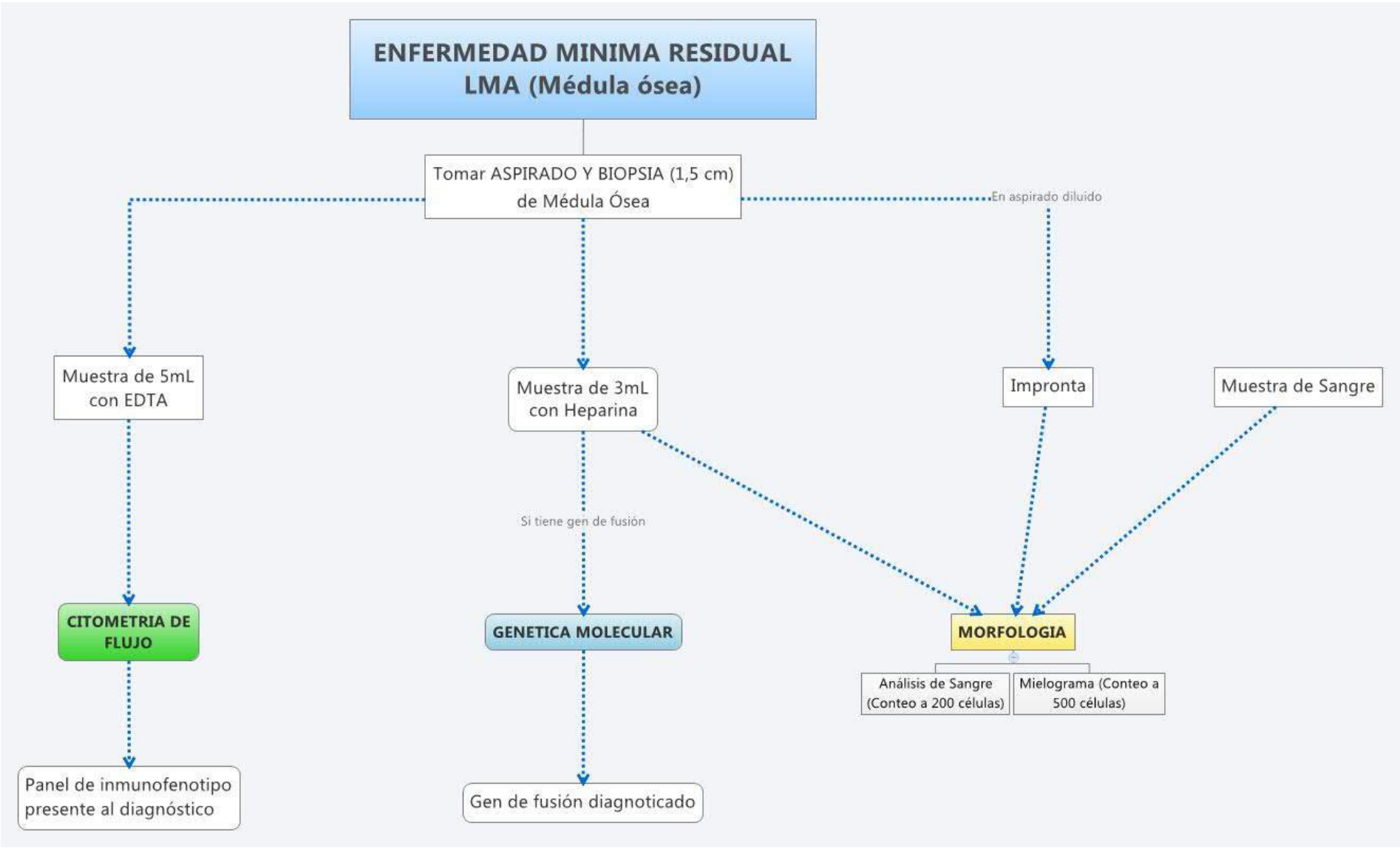


ANEXO 3. ALGORITMOS DE DIAGNOSTICO PATOLÓGICO LLA, LMA









CONSENSO DE EXPERTOS

ANEXO 7. GUIAS DE ATENCION INTEGRAL LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

INTRODUCCION

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil
2. La evidencia encontrada es contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, 20 preguntas fueron seleccionadas para ser llevadas a consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica(1), se seleccionó como metodología de consenso el método e-Delphi para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico

METODOLOGIA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI

DEFINICION DEL DELPHI

El método Delphi es una *“técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones”*(2) a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados.

En este caso, el desarrollo que la metodología se realizó a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos lo que en la literatura se conoce como la variación e-Delphi (3).

OBJETIVOS

El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

METODOS

FASE DE PREPARACION

De las 16 preguntas clínicas, 3 correspondían a la sub-guía de Linfoma No Hodgkin, 5 a la guía de Leucemia Mieloide Aguda y 7 a la sub-guía Leucemia Linfoide Aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas.

Para cada pregunta se formuló un capítulo que incluía las indicaciones de la intervención o procedimiento en evaluación (Tabla1):

Tabla 1. Listado de capítulos derivados de preguntas clínicas sometidas a consenso.		
LINFOMA NO HODGKIN	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
Protocolo de tratamiento del LNH anaplásico de célula grande estados I y II	Adición de un segundo medicamento en fase de consolidación al esquema de dosis altas de Citarabina en pacientes con LMA “De Novo” con primera remisión completa	Indicaciones de antraciclinas en la inducción de pacientes con LLA de bajo riesgo
Indicación del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LNH	Cambio de antraciclina en el esquema de quimioterapia para la inducción en pacientes con LMA promielocítica.	Indicación de la quimioterapia intratecal triple o quimioterapia con metrotexato en pacientes con LLA de Bajo Riesgo
Periodicidad de la consulta y paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LNH	Uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LMA promielocítica	Indicación de la radioterapia holoencefálica (12Gys) profiláctica en pacientes con alto riesgo de compromiso del sistema nervioso central
	Paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LMA y periodicidad del seguimiento	Indicaciones del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a

		infección en pacientes pediátricos con LLA
		Clasificación de riesgo bajo. Inclusión de edad y nivel de Leucocitos
		Indicación de la biopsia de médula ósea
		Indicación de la citología convencional y la citometría de flujo+citología convencional en la evaluación inicial de pacientes con LLA para la determinación del compromiso al sistema nervioso central.
		Periodicidad de la consulta y paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica		

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente del listado de participantes del XI Congreso de la asociación colombiana de hematología y oncología pediátricas en el cuál, se extendió la invitación a participar y se realizó la introducción a la metodología con el objetivo de garantizar una adecuado diligenciamiento de los formularios. El único criterio que se consideró para seleccionar los expertos es que fueran oncólogos pediatras u onco-hematólogos pediatras con experiencia en Colombia.

Se realizó la invitación a un total de 35 participantes y se obtuvo una tasa de respuesta del 57% en tres semanas, después de tres correos de seguimiento y dos controles telefónicos.

INSTRUMENTOS

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de cada sub-guía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera en que se diseñan los cuestionarios y en que se define consenso, el formato que se siguió adaptó las

recomendaciones del “RAND Appropriateness method” (4) y seguía el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar, lo que se considera más útil en el contexto de las guías de práctica clínica para la formulación de recomendaciones. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas. Cada formulario tenía espacios para hacer comentarios a cada indicación.

FASE DE DESARROLLO

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el nivel con que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados.

Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados vía correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que había disponibilidad de la misma.

PRIMERA RONDA

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó consenso en la totalidad de las mismas. Adicionalmente los patrones de votación y los comentarios soportaban los puntajes obtenidos.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas(4-6):

Para ***pruebas diagnósticas***, se consideró apropiada dicha prueba para cada indicación si “la información adicional provista sumada al juicio clínico, supera en un margen lo suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar al procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para ***intervenciones terapéuticas*** se consideraba apropiado si “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”.

Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua que se interpretaba de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se considera INAPROPIADA, quiere decir que los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el pacientes.

4-6 = La indicación de la intervención es INCIERTA, lo que quiere decir que los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención es APROPIADA según las definiciones mencionadas

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

DEFINICION DE CONSENSO

Para la definición de consenso se uso del ***Rango Interpercentil Ajustado por Asimetría*** (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el ***rango interpercentil*** 30-70, según lo recomendado por la metodología usada para definir las indicaciones(4). Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango interpercentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. La discusión completa del cálculo se puede encontrar en los manuales metodológicos de la RAND (4).

RESULTADOS

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

PARTICIPANTES

Las características de los participantes se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de los participantes en el consenso e-Delphi de Leucemia Linfoide Aguda	
Variable	% n = 11
Edad Media (Rango)	47.5 años (31-76)
Género	

Femenino	73
Masculino	27
Especialización	
Oncohematología	78
Oncología	18
Otras	10
Tiempo promedio de experiencia (Rango)	
	16 años (5-50)
Ciudad de origen	
Bogotá	45
Otras ciudades	55
Institución de ejercicio	
IV Nivel	72
III Nivel	36

El tiempo promedio de experiencia fue de 16 años con un rango de 5 a 50años, la mayoría de expertos tenían el título de onco-hematólogos y un experto tenía el título de radioterapia oncológica pero ejercía en el área clínica. El 56% de los participantes ejercía en Bogotá, el resto en las ciudades de Cúcuta, Manizales, Cali y Neiva. Solamente un participante trabajaba en una institución pública, el resto en instituciones privadas.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones obtenidas por consenso de expertos fueron incluidas con comentarios dentro del cuerpo de la guía.

ANEXO 8. EVALUACIONES ECONOMICAS

Contenido

1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN..... 348

1.1. Revisión de la literatura económica 348

1.2. Diseño del modelo..... 348

1.3. Costos 349

1.4. Resultados del modelo del escenario base..... 351

1.5. Análisis de sensibilidad 351

1.6. Referencias..... 351

1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN*

La evaluación tiene como objetivo estimar la razón de costo-efectividad de las pruebas para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con Leucemia Linfóide Aguda al final de la inducción. Las pruebas diagnósticas comparadas fueron PCR y citometría de flujo.

Revisión de la literatura económica

En la revisión de literatura se obtuvieron 10 títulos, de los cuales 6 no cumplieron con los criterios de inclusión, pero sí con algunos criterios de exclusión, razón por la que fueron considerados irrelevantes para el estudio. Se revisaron 4 resúmenes de títulos potenciales, de los cuales ninguno cumplió con los criterios para pasar a análisis del documento completo.

A mayo de 2012 no se había encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evaluara PCR comparado con citometría de flujo para la medición de Enfermedad Mínima Residual.

Diseño del modelo

Para esta evaluación se construyó un árbol de decisión en Tree Age® en el que se consideraron dos alternativas para la medición de enfermedad mínima residual:

* Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 44 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

1. PCR
2. Citometría de flujo

Se realizaron dos modelos, el primero tiene como desenlace casos correctamente diagnosticados y el segundo, años de vida ganados. Las características operativas fueron las reportadas en la literatura (1-4). En el caso del PCR, se asumió una prevalencia de BCR-ABL de 15% dentro de la población pediátrica con LLA.

Para el segundo modelo, el horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE (1) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. Se asume que los pacientes con complicaciones en quimioterapia tienen como evento adverso común neutropenia febril, por ser el evento más frecuente. Se asumió que los pacientes falsos negativos recaían y que las probabilidades de recaída eran iguales entre verdaderos negativos y falsos positivos, y entre los verdaderos positivos en ambas pruebas. Se asumió también que la esperanza de vida de los verdaderos positivos era mayor en 10 años a la de los falsos negativos.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SIMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación.

Los costos fueron ajustados a valores de 2010 según el incremento en el índice de precios al consumidor (IPC) del total nacional.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó para cada alternativa el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

En los ciclos de quimioterapia se costearon los tratamientos en primera línea del protocolo ACHOP- 2000 para las fases de inducción y las 3 fases posteriores de quimioterapia. Los costos de quimioterapia de recaída se costearon con el esquema BFM REZ ALL-96 donde se tiene en cuenta el tratamiento a través del grupo de pacientes que entran en quimioterapia de reinducción y posteriormente a trasplante de médula ósea, donde se incluyen los costos de trasplante alogénico de médula ósea y/o células progenitoras extraídas de sangre periférica.

PCR es una prueba que todavía no se realiza en el país para la medición de enfermedad mínima residual en LLA, por lo que se tomó como costo base para PCR \$500,000 y se asumió un rango de precios para la sensibilización.

INTERVENCIÓN O PROCEDIMIENTO	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Clasificación inmunológica de leucemia (citometría de flujo)	\$ 223,314	\$ 223,314
PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)	\$ 500,000	\$ 500,000
Hospitalización	\$ 133,283	\$ 4,664,905
Ciclo Poliquimioterapia	\$ 643,383	\$ 643,383
Ciclos de quimioterapia	\$ 8.142,091	\$ 11,546,537
Complicación Quimioterapia	\$19,424,377	\$19,424,377
Costos Quimioterapia de Recaída	\$ 4,573,946	\$ 4,573,946
Trasplante	\$ 183,021,265	\$ 183,021,265

Resultados del modelo del escenario base

En el primer modelo el costo de tener un diagnóstico correcto por PCR es de \$1,708,782 con un precio base de la prueba de \$500,000. El número de casos correctamente diagnosticados por citometría de flujo es de 111.4 pacientes, la efectividad en PCR es de 133.9 casos de las 139.15 pruebas aplicadas en ambos casos.

En el segundo modelo para un costo de \$500,000 en la prueba de PCR, esta estrategia es costo efectiva para el umbral de 1 PIB per cápita, debido a que los falsos positivos y en especial los falsos negativos que tienen recaída generan un sobre costo por el tratamiento tardío. Por tal razón, la citometría de flujo genera mayores costos por tratamientos de recaída a pesar de ser una prueba con menor precio. Como resultado, la razón de costo efectividad incremental de PCR comparada con citometría es de \$10,368,261 pesos, que es menor a un PIB per cápita colombiano.

Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad para el primer modelo en el rango de precios establecido, la RCEI está entre \$475,071 y \$17,148,505. Este resultado señala que si el costo promedio de tratar a un paciente mal diagnosticado por EMR es superior a \$17,148,505 es costo efectivo utilizar PCR en pacientes pediátricos con LLA. En el análisis de sensibilidad probabilístico se encontró que para la mayor parte de las simulaciones, PCR sigue siendo costo efectivo.

Referencias

(1) Katsibardi K, Moschovi MA, Braoudaki M, Papadimitriou SI, Papathanasiou C, Tzortzatou-Stathopoulou F. Sequential monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic

leukemia: 7-year experience in a pediatric hematology/oncology unit. *Leuk Lymphoma* 2010 May; 51 (5): 846-852.

(2) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010 Apr 22; 115 (16): 3206-3214.

(3) Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004 May; 18(5):934-938.

(4) Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996*. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 1999.

ANEXO.

Contenido

PARTICIPANTES EN CONSENSOS DE EXPERTOS GUIAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIATRICA	11
Se recomienda Prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.	¡Error! Marcador no definido.
Fuerza de recomendación: Fuerte.....	¡Error! Marcador no definido.
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	¡Error! Marcador no definido.
Se recomienda para los pacientes de bajo riesgo en la fase de inducción dos dosis de daunorrubicina y para los de riesgo intermedio y alto cuatro dosis de daunorrubicina a 30 mg/m ²	¡Error! Marcador no definido.
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.....	¡Error! Marcador no definido.
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	¡Error! Marcador no definido.
SECCION PRELIMINARES	16
INTRODUCCION	40
FUENTE DE FINANCIACION.....	41
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	41
ABREVIACIONES:	42
❏ AIEPI: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia	42
❏ LLA: Leucemia Linfoide Aguda	42
❏ LMA: Leucemia mieloide aguda	42
GLOSARIO DE TÉRMINOS:	43
INTRODUCCION Y JUSTIFICACION DE LA GUIA:.....	44
ALCANCE Y OBJETIVOS LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y	47
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIATRICA	47
IDENTIFICACION.....	47
SECCIÓN DE METODOLOGÍA	48
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS	51
DETERMINACIÓN DE DESENLACES	52

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS EN FORMATO PICO	53
IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE PREGUNTAS ECONÓMICAS	53
DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN	54
REVISIÓN DE LA LITERATURA	55
CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	57
Buenas prácticas	61
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.....	61
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS:	61
METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI	62
DEFINICIÓN DEL DELPHI	62
MÉTODOS	62
INSTRUMENTOS	62
FASE DE DESARROLLO	63
ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES	64
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS GRUPOS INTERESADOS	65
OBJETIVOS:	73
ALCANCE:.....	73
POBLACION Y USUARIOS DIANA:.....	74
En otros estudios publicados se describe que del grupo de los glucocorticoides la dexametasona en comparación con la prednisona alcanza mayores niveles de concentración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que disminuye el riesgo de recaída a sistema nervioso central y mejora sobrevida libre de evento. (Eden, 2000).....	97
La evidencia identificó dos revisiones sistemáticas y un estudio observacional. Un metanálisis comparó la toxicidad de la dexametasona vs prednisona. Los resultados encontrados fueron: dexametasona comparada con prednisona reduce eventos (muerte por cualquier causa, refractariedad, recaída o segundo cáncer) RR: 0,80 IC95%(0,68-0.94). Los pacientes con dexametasona tienen un mayor riesgo de mortalidad durante la inducción RR: 2,31 IC95%(1,46-3,66), eventos adversos neuropsiquiátricos RR: 4,55 IC 95%(2,45-8,46) y miopatía (RR 7,05 IC95%(3,0-16,58). No hubo diferencias significativas en riesgo de sepsis, infección fúngica, osteonecrosis, diabetes o pancreatitis. (Teuffel, 2011).....	97
Otro estudio evaluó vincristina con prednisona comparada con vincristina con dexametasona. Para vincristina + prednisolona: SLE a 5 años: 70.1% vs 62.0% OR: 0.71 CI95%:0.61-0.84P=0.00004. Pulsos de vincristina + dexametasona: SLE a 5 años: 80.9% vs 79.9% a 5 años. OR: 0.94%, CI95%(0.80-1.11.) P=0.5 Se presentó heterogeneidad	

entre grupos. (Eden CALLCG Group 2010). Un estudio observacional no identificó diferencias entre eventos adversos neurocomporta-mentales con la aplicación de los esteroides (datos cuantitativos no mostrados en el estudio) (Mrakotsky 2011).	98
OBJETIVOS:	136
ALCANCE:.....	136
POBLACION Y USUARIOS DIANA:.....	137
METODOLOGÍA	254
RESULTADOS.....	255
1. Búsqueda sistemática de GPC:	255
2. Evaluación de calidad de GPC.....	257
Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de novo.....	258
ANEXO 3. ALGORITMOS DE DIAGNOSTICO PATOLÓGICO LLA, LMA	335
CONSENSO DE EXPERTOS	339
GUIAS DE ATENCION INTEGRAL.....	340
LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA	340
INTRODUCCION	340
METODOLOGIA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI	340
DEFINICION DEL DELPHI	340
OBJETIVOS	340
METODOS	341
FASE DE PREPARACION	341
INSTRUMENTOS	342
FASE DE DESARROLLO	343
ANALISIS DE RESULTADOS	343
RESULTADOS	344
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	344
1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN	348
Revisión de la literatura económica.....	348
Diseño del modelo	348
Costos	349
Resultados del modelo del escenario base	351
Análisis de sensibilidad.....	351
Referencias	351

2. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE IDÉNTICO EMPARENTADO COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO ALTO O INTERMEDIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	357
Revisión de la literatura económica.....	357
Diseño del modelo	357
Costos	358
Resultados del modelo del escenario base	359
Análisis de sensibilidad.....	360
Referencias	360
3. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMPARADO CON NO HACERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	369
Revisión de la literatura económica.....	369
Diseño del modelo	370
Costos	371
Resultados del modelo del escenario base	372
Análisis de sensibilidad.....	372
Referencias	373
4. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	381
Revisión de la literatura económica.....	381
Diseño del modelo	381
Costos	382
Resultados del modelo del escenario base	383
Análisis de sensibilidad.....	384
Referencias	384

**2. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE IDÉNTICO EMPARENTADO COMPARADO CON
QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO
ALTO O INTERMEDIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA***

El objetivo de las evaluaciones fue estimar la razón de costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, comparado con ciclos de quimioterapia de consolidación, en el incremento de la supervivencia libre de enfermedad de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LMA estratificados en riesgo alto o intermedio.

Revisión de la literatura económica

La búsqueda de la literatura económica arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de la EE. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a análisis del documento completo. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evalúe el trasplante no emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia.

Diseño del modelo

Se construyeron dos árboles de decisión en Tree Age®, uno para riesgo alto y el otro para riesgo intermedio, en cada uno de los cuales se consideraron dos alternativas:

* Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 41 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

3. Trasplante con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado compatible
4. Ciclos de quimioterapia

Los dos árboles tienen la misma estructura y costos de base pero difieren en las probabilidades. El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE(1) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace se midió en años de vida ganados.

Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia y la enfermedad injerto contra hospedero en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6) Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron de una, dos y tres veces el PIB per cápita.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

El costo total del trasplante en el escenario base, incluyendo las complicaciones, fue de \$156,203,773, por su parte, la quimioterapia se valoró en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran.

VALOR TOTAL, PESOS 2010			
	Escenario base (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
Trasplante	156,203,773	118,923,806	177,180,189
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086
Complicación Quimioterapia	19,424,377	17,233,530	20,817,349

Resultados del modelo del escenario base

El análisis de costo-efectividad muestra que, en el caso de los pacientes estratificados en riesgo alto, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado es la opción más efectiva y más costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$6,646,980. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado resulta costo efectivo para Colombia en la población de alto riesgo.

En el caso de los pacientes estratificados en riesgo intermedio, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado es la opción más efectiva y más costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$6.246.762. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado resulta costo efectivo para Colombia en la población de riesgo intermedio.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante (en riesgo alto o intermedio) sería superior al umbral de costo-efectividad, se encuentran dentro del intervalo reportado en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados a cada alternativa. Tanto en riesgo alto como intermedio, en cerca del 78% de las simulaciones el trasplante resultó costo-efectivo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>

3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J. Clin. Oncol*. 2001 May 15;19(10):2705–13.
6. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2003 Oct;18(1):72–7.

ANEXO.

Contenido

GRUPO DESARROLLADOR:	5
USUARIOS PARTICIPANTES.....	11
PARTICIPANTES EN CONSENSOS DE EXPERTOS GUIAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIATRICA.....	11
SISTEMA DE CALIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES	14
Buenas prácticas.....	15
Las buenas prácticas 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 prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones. Estas fueron validadas por los pares expertos colombianos en unas mesas de trabajo y en un proceso de socialización nacional.....	15
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES.....	16
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	16
Se recomienda prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.....	21
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	21
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	25
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.....	32
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	32
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE PREGUNTAS GENERALES DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.....	36
INTRODUCCIÓN	40
FUENTE DE FINANCIACION	41
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	41
ABREVIACIONES:	42

• AIEPI: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia	42
• LLA: Leucemia Linfoide Aguda.....	42
• LMA: Leucemia mieloide aguda.....	42
GLOSARIO DE TÉRMINOS:.....	43
JUSTIFICACION DE LA GUIA:	44
ALCANCE Y OBJETIVOSLEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y	47
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIATRICA.....	47
IDENTIFICACION	47
PREGUNTAS CLINICAS QUE ABORDA LA GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS EN POBLACION PEDIATRICA.....	48
SECCIÓN DE METODOLOGÍA	51
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS.....	51
DETERMINACIÓN DE DESENLACES.....	52
Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores. ..	53
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS EN FORMATO PICO	53
IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE PREGUNTAS ECONÓMICAS	53
DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN.....	54
REVISIÓN DE LA LITERATURA	55
CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA	57
Buenas prácticas.....	61
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.....	61
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS:.....	61
METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI.....	62
DEFINICIÓN DEL DELPHI	62
MÉTODOS.....	62
INSTRUMENTOS	62
FASE DE DESARROLLO	63
ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES	64
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS GRUPOS INTERESADOS	65

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES 68

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA..... 69

OBJETIVOS:..... 73

ALCANCE:..... 73

POBLACION Y USUARIOS DIANA: 74

DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS 75

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE
LEUCEMIAS 76

SIGNOS Y SINTOMAS DE LLA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION 78

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA..... 79

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA 83

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA PACIENTES PEDIATRICOS CON
DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LLA 87

MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA..... 91

MANEJO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADOLESCENTES.....94

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR ETAPA DE MANEJO95

FASE DE INDUCCIÓN.....97

En otros estudios publicados se describe que del grupo de los glucocorticoides la dexametasona en comparación con la prednisona alcanza mayores niveles de concentración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que disminuye el riesgo de recaída a sistema nervioso central y mejora sobrevida libre de evento. (Eden, 2000) 97

La evidencia identificó dos revisiones sistemáticas y un estudio observacional. Un metanálisis comparó la toxicidad de la dexametasona vs prednisona. Los resultados encontrados fueron: dexametasona comparada con prednisona reduce eventos (muerte por cualquier causa, refractariedad, recaída o segundo cáncer) RR: 0,80 IC95%(0,68-0.94). Los pacientes con dexametasona tienen un mayor riesgo de mortalidad durante la inducción RR: 2,31 IC95%(1,46-3,66), eventos adversos neuropsiquiátricos RR: 4,55 IC 95%(2,45-8,46) y miopatía (RR 7,05 IC95%(3,0-16,58). No hubo diferencias significativas en riesgo de sepsis, infección fúngica, osteonecrosis, diabetes o pancreatitis. (Teuffel, 2011) 97

Otro estudio evaluó vincristina con prednisona comparada con vincristina con dexametasona. Para vincristina + prednisolona: SLE a 5 años: 70.1% vs 62.0% OR: 0.71 CI95%:0.61-0.84P=0.00004. Pulsos de vincristina + dexametasona: SLE a 5 años: 80.9% vs 79.9% a 5 años. OR: 0.94%, CI95%(0.80-1.11.) P=0.5 Se presentó heterogeneidad entre grupos. (Eden CALLCG Group 2010). Un estudio observacional no identificó diferencias entre eventos adversos neurocomportamentales con la aplicación de los esteroides (datos cuantitativos no mostrados en el estudio) (Mrakotsky 2011)..... 98

EFFECTIVIDAD DE CARDIOPROTECTORES	100
EFFECTIVIDAD DE L-ASPARAGINASA.....	102
FASE POS-INDUCCION	103
FASE DE MANTENIMIENTO.....	108
EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LLA Y COMPROMISO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	110
EFFECTIVIDAD DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS COM TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES ASOCIDAS	113
PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA.....	114
FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SECUELAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA QUE FINALIZAN TRATAMIENTO	117
BIBLIOGRAFÍA.....	122
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	128
GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	129
OBJETIVOS:.....	136
ALCANCE:	136
POBLACION Y USUARIOS DIANA:	137
DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS AGUDAS	138
PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LEUCEMIAS AGUDAS	139
SIGNOS Y SINTOMAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION	141
FACTORES DE RIESGO PARA LA OCURRENCIA DE	142
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	142
DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.....	145
CLASIFICACION DE RIESGO DE LMA	148
Costo-efectividad de las pruebas para estratificación del riesgo comparadas con no hacerlas, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes diagnosticados con LMA.....	153
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO	155
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN	156
TRATAMIENTO POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN).....	165
TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS	167

COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPATIBLES, COMPARADO CON CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN, EN EL INCREMENTO DE LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LMA ESTRATIFICADOS EN RIESGO ALTO O INTERMEDIO.	171
MEDICIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA	175
SEGUIMIENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO.....	178
DETECCION Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	180
PREGUNTAS GENERALES ACERCA DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	188
CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS INSTITUCIONES QUE ATIENDEN A NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA	188
ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL AGUDA.....	191
CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS NIÑOS CON CÁNCER.....	197
EFFECTIVIDAD DE LOS CARDIOPROTECTORES.....	200
PLAN DE ACTUALIZACION	204
PLAN DE IMPLEMENTACION.....	206
ANEXOS	248
ANEXO 1. MODULO ATENCION TEMPRANA	248
ANEXO 2. FILTROS DE BUSQUEDA PARA GPC LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INFANTIL.....	250
ANEXO 3. IDENTIFICACION DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA Y DECISION DE ADAPTACION	254
METODOLOGÍA.....	254
RESULTADOS	255
1. Búsqueda sistemática de GPC:.....	255
2. Evaluación de calidad de GPC.....	257
Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de novo	258
ANEXO 3. ALGORITMOS DE DIAGNOSTICO PATOLÓGICO LLA, LMA .	335
CONSENSO DE EXPERTOS.....	339
ANEXO 7. GUIAS DE ATENCION INTEGRAL.....	340
LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	340
INTRODUCCION	340
METODOLOGIA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI.....	340
DEFINICION DEL DELPHI	340
OBJETIVOS.....	340

METODOS.....	341
FASE DE PREPARACION	341
INSTRUMENTOS	342
FASE DE DESARROLLO	343
ANALISIS DE RESULTADOS	343
RESULTADOS	344
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	344
1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN.....	348
Revisión de la literatura económica	348
Diseño del modelo	348
Costos.....	349
Resultados del modelo del escenario base	351
Análisis de sensibilidad.....	351
Referencias.....	351
2. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE IDÉNTICO EMPARENTADO COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO ALTO O INTERMEDIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	357
Revisión de la literatura económica	357
Diseño del modelo	357
Costos.....	358
Resultados del modelo del escenario base	359
Análisis de sensibilidad.....	360
Referencias.....	360
3. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMPARADO CON NO HACERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	369
Revisión de la literatura económica	369
Diseño del modelo	370
Costos.....	371
Resultados del modelo del escenario base	372
Análisis de sensibilidad.....	372
Referencias.....	373
4. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS	

COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA 381

 Revisión de la literatura económica 381

 Diseño del modelo 381

 Costos..... 382

 Resultados del modelo del escenario base 383

 Análisis de sensibilidad..... 384

 Referencias..... 384

ANEXO 8. INCLUSIÓN DE PERSPECTIVA DE PACIENTES EN LA GUIA . 386

 ASPECTOS RELACIONADOS AL DIAGNÓSTICO388

 ASPECTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO388

3. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMPARADO CON NO HACERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA*

El objetivo de la evaluación fue estimar la razón de costo-efectividad de las pruebas para estratificación del riesgo comparadas con no hacerlas, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda.

Las pruebas se realizan para identificar los pacientes que deben ser llevados a trasplante. Si este último resulta costo efectivo aun cuando se le adiciona el costo de realizar las pruebas al total de la población diagnosticada con leucemia mieloide aguda, las pruebas se consideran costo efectivas.

Revisión de la literatura económica

La búsqueda de la literatura económica arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de la EE. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a análisis del documento completo. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evalúe el trasplante no

* Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 42 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia, ni en particular las pruebas de estratificación en este contexto.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Tree Age® en los que se consideraron dos alternativas:

5. Realizar las pruebas para estratificación del riesgo y llevar a trasplante los pacientes estratificados en riesgo alto o intermedio.
6. No efectuar las pruebas de estratificación del riesgo y administrar a los pacientes quimioterapia de consolidación.

El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE(1) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace fueron los años de vida ganados.

Cuando no se realizan las pruebas de estratificación del riesgo todos los pacientes son consolidados con ciclos de quimioterapia y solo son llevados a trasplante los pacientes estratificados en riesgo alto o intermedio. Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia y la enfermedad injerto contra hospedero en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6) Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron de una, dos y tres veces el PIB per cápita.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

El costo total del trasplante por persona en el escenario base, incluyendo las complicaciones y la realización de las pruebas de estratificación a toda la población diagnosticada con leucemia mieloide aguda, fue de \$206,012,714 por su parte, la quimioterapia se valoró en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran.

VALOR TOTAL, PESOS 2010		
Escenario base	Mínimo	Máximo

Trasplante	206,012,714	150,699,714	243,699,013
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086
Complicación Quimioterapia	19,424,377	17,233,530	20,817,349

Resultados del modelo del escenario base

El análisis de costo-efectividad muestra que, incluyendo el costo de las pruebas de estratificación, el trasplante con progenitores hematopoyéticos es la opción más efectiva y más costosa. El costo de un año de vida ganado adicional a los logrados con quimioterapia es de \$8,559,944 por persona. Este valor es inferior al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, la realización de las pruebas de estratificación de riesgo resulta costo efectiva para Colombia.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante (y por ende la RCEI de las pruebas de estratificación) sería superior al umbral de costo-efectividad, se encuentran dentro del intervalo reportado en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados a cada alternativa. En el 74% de las simulaciones el trasplante resultó costo-efectivo y por ende resultan costo efectivas las pruebas de estratificación de riesgo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>
3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J. Clin. Oncol*. 2001 May 15;19(10):2705–13.
6. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*. 2003 Oct;18(1):72–7.

ANEXO.

Contenido

GRUPO DESARROLLADOR:	5
USUARIOS PARTICIPANTES.....	11
PARTICIPANTES EN CONSENSOS DE EXPERTOS GUIAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIATRICA.....	11
SISTEMA DE CALIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES	14
Buenas prácticas.....	15
Las buenas prácticas 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 prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones. Estas fueron validadas por los pares expertos colombianos en unas mesas de trabajo y en un proceso de socialización nacional.....	15
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES.....	16
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	16
Se recomienda prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.....	21
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	21
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	25
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.....	32
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	32
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE PREGUNTAS GENERALES DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.....	36
INTRODUCCIÓN	40
FUENTE DE FINANCIACION	41
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	41
ABREVIACIONES:	42

• AIEPI: Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia	42
• LLA: Leucemia Linfoide Aguda.....	42
• LMA: Leucemia mieloide aguda.....	42
GLOSARIO DE TÉRMINOS:.....	43
JUSTIFICACION DE LA GUIA:	44
ALCANCE Y OBJETIVOSLEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y	47
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIATRICA.....	47
IDENTIFICACION	47
PREGUNTAS CLINICAS QUE ABORDA LA GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LEUCEMIAS EN POBLACION PEDIATRICA.....	48
SECCIÓN DE METODOLOGÍA	51
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS.....	51
DETERMINACIÓN DE DESENLACES.....	52
Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores. ..	53
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS EN FORMATO PICO	53
IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE PREGUNTAS ECONÓMICAS	53
DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN.....	54
REVISIÓN DE LA LITERATURA	55
CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA	57
Buenas prácticas.....	61
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.....	61
FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS:.....	61
METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI.....	62
DEFINICIÓN DEL DELPHI	62
MÉTODOS.....	62
INSTRUMENTOS	62
FASE DE DESARROLLO	63
ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES	64
INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS GRUPOS INTERESADOS	65

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA,
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES 68

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA..... 69

OBJETIVOS:..... 73

ALCANCE:..... 73

POBLACION Y USUARIOS DIANA: 74

DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS 75

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE
LEUCEMIAS 76

SIGNOS Y SINTOMAS DE LLA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION 78

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA..... 79

DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA 83

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA PACIENTES PEDIATRICOS CON
DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LLA 87

MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA..... 91

MANEJO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADOLESCENTES.....94

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR ETAPA DE MANEJO95

FASE DE INDUCCIÓN.....97

En otros estudios publicados se describe que del grupo de los glucocorticoides la dexametasona en comparación con la prednisona alcanza mayores niveles de concentración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que disminuye el riesgo de recaída a sistema nervioso central y mejora sobrevida libre de evento. (Eden, 2000) 97

La evidencia identificó dos revisiones sistemáticas y un estudio observacional. Un metanálisis comparó la toxicidad de la dexametasona vs prednisona. Los resultados encontrados fueron: dexametasona comparada con prednisona reduce eventos (muerte por cualquier causa, refractariedad, recaída o segundo cáncer) RR: 0,80 IC95%(0,68-0.94). Los pacientes con dexametasona tienen un mayor riesgo de mortalidad durante la inducción RR: 2,31 IC95%(1,46-3,66), eventos adversos neuropsiquiátricos RR: 4,55 IC 95%(2,45-8,46) y miopatía (RR 7,05 IC95%(3,0-16,58). No hubo diferencias significativas en riesgo de sepsis, infección fúngica, osteonecrosis, diabetes o pancreatitis. (Teuffel, 2011) 97

Otro estudio evaluó vincristina con prednisona comparada con vincristina con dexametasona. Para vincristina + prednisolona: SLE a 5 años: 70.1% vs 62.0% OR: 0.71 CI95%:0.61-0.84P=0.00004. Pulsos de vincristina + dexametasona: SLE a 5 años: 80.9% vs 79.9% a 5 años. OR: 0.94%, CI95%(0.80-1.11.) P=0.5 Se presentó heterogeneidad entre grupos. (Eden CALLCG Group 2010). Un estudio observacional no identificó diferencias entre eventos adversos neurocomportamentales con la aplicación de los esteroides (datos cuantitativos no mostrados en el estudio) (Mrakotsky 2011)..... 98

EFFECTIVIDAD DE CARDIOPROTECTORES	100
EFFECTIVIDAD DE L-ASPARAGINASA.....	102
FASE POS-INDUCCION	103
FASE DE MANTENIMIENTO.....	108
EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS PACIENTES CON LLA Y COMPROMISO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	110
EFFECTIVIDAD DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS COM TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES ASOCIDAS	113
PRUEBAS DIAGNOSTICAS MAS UTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LLA.....	114
FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE SECUELAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA QUE FINALIZAN TRATAMIENTO	117
BIBLIOGRAFÍA.....	122
GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	128
GENERALIDADES CLÍNICAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	129
OBJETIVOS:.....	136
ALCANCE:	136
POBLACION Y USUARIOS DIANA:	137
DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LEUCEMIAS AGUDAS	138
PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LEUCEMIAS AGUDAS	139
SIGNOS Y SINTOMAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION	141
FACTORES DE RIESGO PARA LA OCURRENCIA DE	142
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	142
DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES.....	145
CLASIFICACION DE RIESGO DE LMA	148
Costo-efectividad de las pruebas para estratificación del riesgo comparadas con no hacerlas, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes diagnosticados con LMA.....	153
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO	155
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN	156
TRATAMIENTO POST-REMISIÓN (CONSOLIDACIÓN).....	165
TRASPLANTE ALOGÉNICO CON CÉLULAS MADRES HEMATOPOYÉTICAS	167

COSTO-EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPATIBLES, COMPARADO CON CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN, EN EL INCREMENTO DE LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LMA ESTRATIFICADOS EN RIESGO ALTO O INTERMEDIO.	171
MEDICIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA	175
SEGUIMIENTO LUEGO DEL TRATAMIENTO.....	178
DETECCION Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES	180
PREGUNTAS GENERALES ACERCA DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	188
CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS INSTITUCIONES QUE ATIENDEN A NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA	188
ESTRATEGIA DE PREVENCION DE LISIS TUMORAL AGUDA.....	191
CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS NIÑOS CON CÁNCER.....	197
EFFECTIVIDAD DE LOS CARDIOPROTECTORES.....	200
PLAN DE ACTUALIZACION	204
PLAN DE IMPLEMENTACION.....	206
ANEXOS	248
ANEXO 1. MODULO ATENCION TEMPRANA	248
ANEXO 2. FILTROS DE BUSQUEDA PARA GPC LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA Y LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INFANTIL.....	250
ANEXO 3. IDENTIFICACION DE GUIAS DE PRACTICA CLINICA Y DECISION DE ADAPTACION	254
METODOLOGÍA.....	254
RESULTADOS	255
1. Búsqueda sistemática de GPC:.....	255
2. Evaluación de calidad de GPC.....	257
Decisión acerca de adaptar o de desarrollar una GPC de novo	258
ANEXO 3. ALGORITMOS DE DIAGNOSTICO PATOLÓGICO LLA, LMA .	335
CONSENSO DE EXPERTOS.....	339
ANEXO 7. GUIAS DE ATENCION INTEGRAL.....	340
LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA.....	340
INTRODUCCION	340
METODOLOGIA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI.....	340
DEFINICION DEL DELPHI	340
OBJETIVOS.....	340

METODOS.....	341
FASE DE PREPARACION	341
INSTRUMENTOS	342
FASE DE DESARROLLO	343
ANALISIS DE RESULTADOS	343
RESULTADOS	344
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA	344
1. COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN.....	348
Revisión de la literatura económica	348
Diseño del modelo	348
Costos.....	349
Resultados del modelo del escenario base	351
Análisis de sensibilidad.....	351
Referencias.....	351
2. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE IDÉNTICO EMPARENTADO COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE RIESGO ALTO O INTERMEDIO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	357
Revisión de la literatura económica	357
Diseño del modelo	357
Costos.....	358
Resultados del modelo del escenario base	359
Análisis de sensibilidad.....	360
Referencias.....	360
3. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMPARADO CON NO HACERLAS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	369
Revisión de la literatura económica	369
Diseño del modelo	370
Costos.....	371
Resultados del modelo del escenario base	372
Análisis de sensibilidad.....	372
Referencias.....	373
4. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS	

COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA 381

 Revisión de la literatura económica 381

 Diseño del modelo 381

 Costos..... 382

 Resultados del modelo del escenario base 383

 Análisis de sensibilidad..... 384

 Referencias..... 384

ANEXO 8. INCLUSIÓN DE PERSPECTIVA DE PACIENTES EN LA GUIA . 386

 ASPECTOS RELACIONADOS AL DIAGNÓSTICO388

 ASPECTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO388

4. COSTO EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS NO EMPARENTADOS COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA*

El objetivo de la evaluación fue estimar la razón de costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles, comparado con ciclos de quimioterapia de consolidación, en el incremento de la sobrevida libre de enfermedad de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LMA estratificados en riesgo alto.

Revisión de la literatura económica

La búsqueda realizada arrojó 9 títulos, de los cuales 6 fueron excluidos por tratar otras intervenciones diferentes a las que fueron objeto de evaluación. Se revisaron 3 resúmenes de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión para pasar a lectura completa del documento. A la fecha no se ha encontrado literatura económica para el grupo de pacientes de interés que evalúe el trasplante no emparentado frente a consolidación con ciclos de quimioterapia.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Tree Age® en los que se consideraron dos alternativas:

* Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 40 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid. Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

7. Trasplante con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical no emparentados compatibles

8. Ciclos de quimioterapia

El horizonte temporal fue la expectativa de vida de un niño entre los cinco y los nueve años de edad que el DANE(1) estima en 71.8 años para el periodo 2010 – 2012. El desenlace se midió en años de vida ganados.

Debido a la ausencia de datos en la literatura científica se excluyeron las complicaciones de largo plazo. Como complicaciones se modelaron las infecciones en los pacientes consolidados con quimioterapia, así como la enfermedad injerto contra hospedero en quienes son llevados a trasplante. Adicionalmente se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los primeros 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos fueron medidos en términos de los años de vida ganados. Las probabilidades clínicas necesarias para alimentar el modelo fueron tomadas o calculadas a partir de la literatura científica (2-6).

Los umbrales de costo efectividad que se usaron fueron valores de 1, 2 y 3 veces el PIB per cápita.

Costos

La fuente de costos de los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 con un incremento de 30%. Adicionalmente, se recurrió a información de tres EPS. El costo de los medicamentos fue extraído de la base SISMED 2008. Para la identificación de costos de los insumos se utilizaron valores de mercado, específicamente catálogos de precios de proveedores presentados en diversos procesos de licitación. Todos los valores monetarios están expresados en pesos colombianos de 2010.

Para el análisis de sensibilidad, se utilizó, para cada alternativa, el menor de los valores encontrados en las fuentes mencionadas como cota inferior, y se construyeron escenarios extremos basados en opinión de expertos para obtener el límite superior.

El costo total del trasplante en el escenario base, incluyendo las complicaciones, fue de \$183,021,265, por su parte, la quimioterapia se valoró en \$2,893,068, y tratar sus complicaciones asociadas en \$19,424,377 por cada vez que éstas se presentaran. Los costos usados se presentan en el Cuadro 1.

	VALOR TOTAL, PESOS 2010		
	Escenario base	Mínimo	Máximo
	(\$)	(\$)	(\$)
Trasplante	183,021,265	147,708,265	240,677,564
Quimioterapia	2,893,068	2,374,784	3,339,086
Complicación Quimioterapia	19,424,377	17,233,530	20,817,349

Resultados del modelo del escenario base

El trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles es la opción más efectiva y más costosa. El costo de un año de vida ganado adicional con trasplante, comparado con quimioterapia, fue de \$9,226,421, cifra menor al PIB per cápita de 2010. En consecuencia, el trasplante con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles resulta costo efectivo para Colombia en la población de alto riesgo.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad univariados evidenciaron que en ningún caso los valores de los parámetros para los que la razón de costo efectividad del trasplante no emparentado compatible sería superior al umbral de costo efectividad, se encuentran dentro de los intervalos reportados en la literatura.

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó permitiendo la variación de la probabilidad de recaída tanto en trasplante como en quimioterapia y los costos asociados a cada alternativa. En el 70% de las simulaciones el trasplante resultó costo efectivo.

Referencias

1. DANE. Estadísticas Vitales [Internet]. [cited 2012 Feb 9]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
2. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2010 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cibmtr.org>
3. Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia*. 2005 Jun;19(6):965–70.
4. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007 May;13(5):601–7.
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute

Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. J. Clin. Oncol. 2001 May 15;19(10):2705–13.

6. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. Leukemia. 2003 Oct;18(1):72–7.

ANEXO 8. INCLUSIÓN DE PERSPECTIVA DE PACIENTES EN LA GUIA

El proceso de inclusión de perspectiva de pacientes se realizó en múltiples fases del desarrollo de la guía integrando las metodologías implementadas en cada fase así:

Tabla . Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica	
Fase de desarrollo de la guía	Metodología y resultados obtenidos
Fase de definición de preguntas y desenlaces	Usando la metodología de mapeo conceptual se identificaron algunas preguntas genéricas y múltiples desenlaces para cada una de las guías que fueron sometidas a consenso por parte de los miembros del grupo desarrollador, quienes decidieron cuáles se incluirían definitivamente.
Fase de formulación de recomendaciones	<p>En cada una de las mesas de trabajo de evaluación de recomendaciones participaron varios representantes de pacientes incluidos algunos cuidadores y pacientes sobrevivientes además de miembros de las fundaciones y asociaciones de pacientes.</p> <p>Adicionalmente se extrajeron, de los resultados del mapeo conceptual, los aspectos importantes para los pacientes que se consideraron relevantes a cada recomendación formulada.</p> <p>El grupo de asistentes tuvo la oportunidad de opinar sobre cada recomendación y poner en consenso modificaciones sugeridas a las mismas. También se definió el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones de tratamiento después llevar a cabo un juicio de valor ponderado según consideraciones de evidencia, económicas y de preferencias de los pacientes.</p>

El ejercicio de mapeo conceptual se desarrolló en un taller de dos sesiones que duraron en total 10 horas en las que participaron cuidadores de pacientes con Leucemias y Linfomas y pacientes sobrevivientes.

La técnica de mapeo conceptual es considerada como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierra una situación particular⁸. En un proceso de 4 fases se obtuvo en un plano bidimensional, la agrupación de conceptos que encierran la percepción, valores, preferencias y conocimientos que posee el grupo de participantes en el ejercicio (Figura 1). Durante el taller también se evaluó el grado de importancia relativa para cada una de los elementos conceptuales formulados por los participantes.

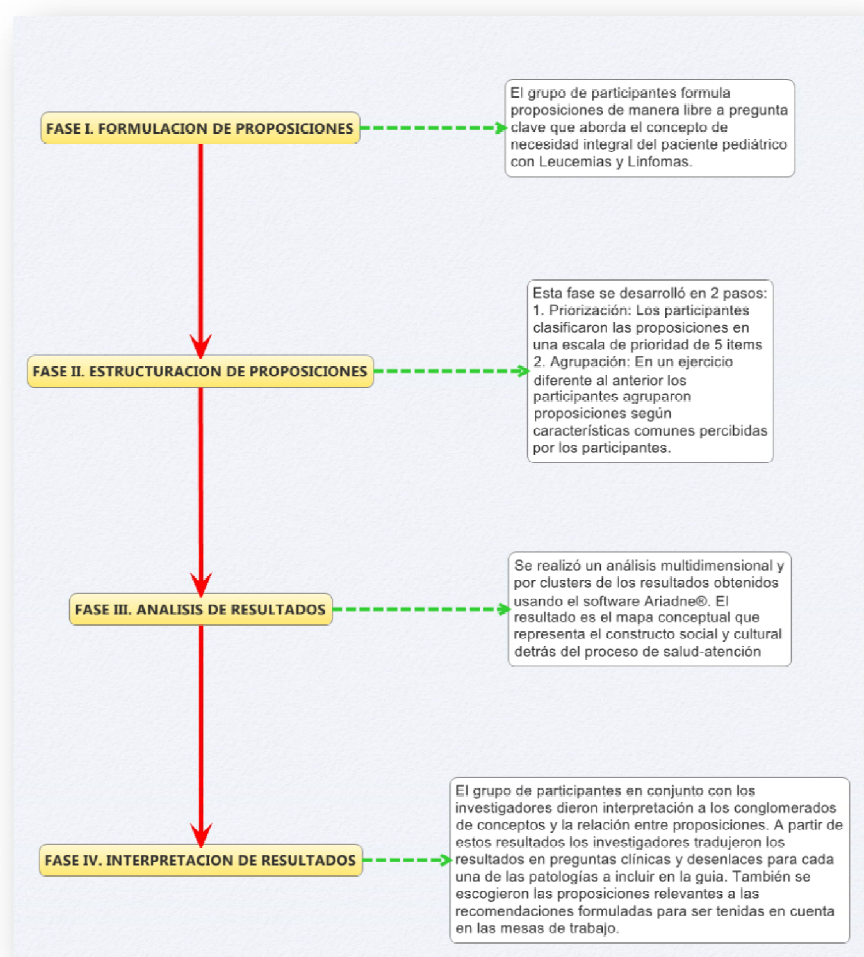


Figura 1. Desarrollo del mapeo conceptual. Metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GPC de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.

Cada conglomerado de proposiciones, para cada patología objeto de la guía, fue evaluado sobre la pertinencia en cada aspecto clínico de la guía. En términos generales el ejercicio de

⁸ Trochim W, Kane M. Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. Int J Qual Health Care. England2005. p. 187-91.

investigación permitió identificar valores y preferencias de cuidadores y pacientes que permitieran garantizar la mejor calidad de vida para el niño/niña afectados por Leucemias o Linfomas. Los aspectos mencionados se clasificaron en 4 dominios: El **dominio institucional**, referente en general a los aspectos de funcionamiento del sistema que afectan la calidad de vida del paciente, el **dominio personal** que incluye los aspectos individuales de la experiencia con la enfermedad en relación al proceso de atención, el **dominio relativo a la institución hospitalaria** que incluye todos los aspectos de la organización de la prestación de los servicios en el hospital y de la interacción con el personal de salud. El último **dominio corresponde a la vida familiar** y al impacto que tiene el proceso de atención sobre la relación de los miembros del grupo familiar del paciente.

Para la fase de formulación de recomendaciones, se revisaron nuevamente el mapa conceptual por guía, el listado de proposiciones y conglomerados con el fin de identificar aspectos relevantes a cada recomendación. Se observó que las consideraciones relevantes para los pacientes, no correspondían a cada recomendación en particular sino que se agrupaban por aspecto clínico, y no diferían entre las 4 sub-guías.

ASPECTOS RELACIONADOS AL DIAGNÓSTICO

- ☐ Preocupa a los cuidadores la oportunidad con la que se realicen pruebas diagnósticas que permitan reconocer cambios en la enfermedad

“Que el médico le haga exámenes rutinarios para detectar a tiempo la enfermedad”

- ☐ Es relevante para los cuidadores que los profesionales de la salud estén atentos a los cambios en síntomas y signos del paciente así como de las necesidades del mismo

“Que el personal del hospital/clínica esté atento a los cambios en la enfermedad del niño”

ASPECTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO

- ☐ Se debe garantizar el acceso a todos los servicios requeridos

“Que en la ley se garantice toda la atención integral que requiere niño”

“Que las EPS no nieguen los procedimientos ni tratamientos para manejo de la enfermedad”

“Que los padres no tengan que hacer tantos trámites para el tratamiento de sus hijos”

- ☐ El tratamiento debe ser provisto de manera oportuna

“Brindar tratamientos oportuno”

“No faltar con las quimios”

- ☐ Que se controlen los efectos adversos de los medicamentos.

“Controlar fiebre y el dolor”

“Evitar complicaciones causadas por los medicamentos”

- ❑ **Es fundamental la capacidad técnica del personal que atiende al niño/niña.**

“Que el personal de salud este altamente calificado”

Para finalizar es necesario mencionar que dado el alcance de las guías y limitaciones en sus objetivos, elementos principalmente relacionados con el funcionamiento del sistema, de la institución hospitalaria, del soporte psicosocial y del impacto en la vida familiar, no fueron incluidos en la guía.