Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades, DIPRECE
División de Planificación Sanitaria, DIPLAS

RESUMEN EJECUTIVO

Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más 2018

VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más 2018 en:
http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LEUCEMIA AGUDA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS. SANTIAGO: MINSAL.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Publicación: Junio de 2019

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
T1. En personas mayores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda CD20+, el Ministerio de Salud SUGIERE el uso de Rituximab más quimioterapia por sobre solo quimioterapia.	**CONDICIONAL**	**BAJA** ⊕⊕◯◯
T2. En personas con leucemia linfoblástica aguda *Philadelphia* positivo *Ph* (+), el Ministerio de Salud SUGIERE utilizar inhibidores de tirosina quinasa más quimioterapia por sobre quimioterapia sola. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *El uso de inhibidores de tirosina quinasa aumenta la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a largo plazo en personas con leucemia linfoblástica aguda Ph (+).*	**CONDICIONAL**	**MUY BAJA** ⊕◯◯◯
T3. En personas mayores de 15 años con leucemia mieloide aguda con mutación de FLT3, el Ministerio de Salud RECOMIENDA el uso de midostaurina en adición a quimioterapia por sobre solo quimioterapia. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *El costo del medicamento y la ausencia de financiamiento actual pueden limitar la implementación de esta recomendación.* - *Los beneficios observados con midostaurina pudieran ser extensibles a otros inhibidores de FLT3.*	**FUERTE**	**MODERADA** ⊕⊕⊕◯
T4. En personas con leucemia aguda, el Ministerio de Salud SUGIERE una evaluación estandarizada del riesgo de cada paciente para decidir inicio de quimioterapia por sobre una evaluación clínica no estructurada. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *En mayores de 60 años la decisión de inicio de quimioterapia no debiera basarse solo en la edad, sino considerar el estado funcional de cada persona.* - *Si bien ninguna escala puede predecir con precisión el comportamiento de la persona frente al tratamiento, una evaluación estandarizada puede servir para aconsejar mejor a las personas y guiar la toma de decisiones, administrar mejor los recursos y disminuir eventuales*	**CONDICIONAL**	**MUY BAJA** ⊕◯◯◯

inequidades en el acceso al tratamiento. - *Los siguientes instrumentos pueden ser de ayuda para tomar la decisión de iniciar o no quimioterapia en personas con leucemia aguda:* • *Estimación de expectativa de vida* • *Evaluación de tolerancia a tratamiento* • *Intervenciones para mejorar desenlaces* • *Funcionalidad (performance status)* • *Valoración mental* • *Red de apoyo*		
T5. En personas mayores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda *Ph* (+) tratados con inhibidores de tirosina quinasa más quimioterapia que se encuentran en primera remisión completa molecular, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar trasplante de médula ósea por sobre no realizarlo de acuerdo a los protocolos vigentes. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *Las personas con un donante familiar idéntico son los que probablemente obtienen mayor beneficio del trasplante de medula ósea.*	**CONDICIONAL**	**MUY BAJA** ⊕○○○
T6. En personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda en consolidación, el Ministerio de Salud SUGIERE dosis intermedia por sobre dosis alta de citarabina. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *El uso de dosis intermedia disminuye la toxicidad de la intervención, sin disminuir la efectividad de la terapia.*	**CONDICIONAL**	**MODERADA** ⊕⊕⊕○
T7. En personas de 15 años y más con leucemia promielocítica aguda, Ministerio de Salud RECOMIENDA trióxido de arsénico más ácido transretinoico como primera línea de tratamiento por sobre quimioterapia más ácido transretinoico. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *Las recomendaciones fuertes basadas en certeza baja respecto de los efectos son excepcionales.* - *El panel consideró que si bien hay cierta incertidumbre respecto a que el trióxido de arsénico más ácido transretinoico sea más efectivo que quimioterapia más ácido transretinoico, existe certeza de que la quimioterapia con citotóxicos se asocia a mayor riesgo para las personas y a un mayor uso de recursos.*	**FUERTE**	**BAJA** ⊕⊕○○

T8. En personas mayores de 40 años con leucemia aguda, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar trasplante alogénico por sobre no realizar trasplante. *Comentarios del Panel de Expertos:* - *El trasplante alogénico se debe realizar según evaluación caso a caso por el comité Ministerial de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)*	**CONDICIONAL**	**MUY BAJA** ⊕○○○

Las recomendaciones fueron formuladas durante el año 2018 utilizando el sistema GRADE.

INDICE

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA 3

1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD 7

LEUCEMIAS AGUDAS 7

LEUCEMIA MIELODE AGUDA 7

LEUCEMIA LINFÁTICA/LINFOBLÁSTICA AGUDA 9

2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 10

3. MÉTODOS 10

Elaboración de recomendaciones 12

4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES 13

Grado de la recomendación 13

Certeza de la evidencia 13

5. EQUIPO ELABORADOR 15

Panel de expertos 15

6. REFERENCIAS 17

1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

LEUCEMIAS AGUDAS

Los leucocitos malignos proceden de células mieloides o de células linfoides. Las proliferaciones malignas de células mieloides derivan de las células de la médula ósea y se manifiestan por síndromes mielodisplásicos, enfermedades proliferativas crónicas o leucemias mieloblásticas agudas. En cambio, los linfocitos malignos pueden surgir en cualquier compartimento que contenga células linfoides. La clasificación de la OMS se basa en criterios morfológicos convencionales, la citogenética, las anomalías moleculares y el inmunofenotipo (1).

LEUCEMIA MIELODE AGUDA

DEFINICIÓN

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por la expansión clonal de mieloblastos en la médula ósea y su aparición posterior en la sangre y los tejidos. Según la clasificación de la OMS, debe haber más de un 20% de blastos en la médula ósea para hacer el diagnóstico. Los blastos deben poseer los rasgos citoquímicos e inmunofenotípicos de las células mieloides (1).

ETIOPATOGENIA

Diversas anomalías genéticas y cromosómicas llevan a que los mieloblastos leucémicos se dividan más lentamente que las células precursoras hematopoyéticas normales, mientras que la frecuencia de apoptosis es menor a la habitual. El depósito expandido de blastos leucémicos anómalos encierra la médula y suprime la hematopoyesis normal. En consecuencia, los problemas clínicos fundamentales son la granulocitopenia, trombocitopenia y anemia (1).

FACTORES DE RIESGO (2)

Aspectos genéticos	Administración de fármacos	Alteraciones hematológicas	Factores ambientales
Anemia de Fanconi Síndrome de Kostman Síndrome de Wiskott-Aldrich Ataxia telangiectasia Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Patau	Alquilantes Inhibidores de topoisomerasa II Fenilbutazona Cloroquina Metoxipsoralenos Cloranfenicol	Síndrome mielodisplásico Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis Hemoglobinuria nocturna paroxística Anemia aplásica	Exposición a radiación Bencenos Tintes Herbicidas Pesticidas Obesidad Alcohol

ESTADIFICACIÓN.

Clasificación de la leucemia mieloide aguda (LMA) según la OMS (3)

LMA con ciertas anomalías genéticas
- LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21 - LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16 - APL (M3) con PML-RARα - LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11 - LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9 - LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3 - LMA (megacarioblástica) con una translocación entre los cromosomas 1 y 22 - Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1 LMA con NPM1 mutado - LMA con mutaciones bialélicas de CEBPα - Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia **LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación** **LMA no especificada de otra manera**
- LMA con maduración mínima (M1) - LMA sin maduración (M2) - LMA con maduración (M2) - Leucemia mielomonocítica aguda (M4) - Leucemia monocítica/monoblástica aguda (M5) - Leucemia eritroide pura (M6) - Leucemia megacarioblástica aguda (M7) - Leucemia basófila aguda - Panmielosis aguda con fibrosis
Sarcoma mieloide **Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down**
- Mielopoiesis anormal transitoria - Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La leucemia mieloide aguda requiere entre 1 y 3 meses para ser diagnosticada a partir de los síntomas iniciales, mismos que son consecuencia directa de la sustitución de los elementos normales de las líneas celulares de la médula ósea (4).

- En el caso de la serie roja, como consecuencia de la anemia, habrá palidez, cansancio, debilidad, disnea de esfuerzo.

- En la serie blanca, infecciones frecuentes y fiebre.

- En la serie plaquetaria habrá hemorragias mucocutáneas.

- En las infiltraciones sobreviene, crecimiento visceral e infiltración a la piel; si es de componente monoblástico es frecuente la infiltración de encías.

- Cuando los síntomas son secundarios a leucostasis ocurre visión borrosa, mareos, cefalea, confusión, priapismo, disnea, dolor óseo, lisis tumoral e insuficiencia renal.

LEUCEMIA LINFÁTICA/LINFOBLÁSTICA AGUDA

DEFINICIÓN

La Leucemia Linfática Aguda (LLA) es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible (5).

ETIOPATOGENIA

El desarrollo de la LLA requiere una célula madre hematopoyética o uno de sus progenitores comprometidos para eludir los mecanismos normales de control homeostático que regulan la señalización, diferenciación, apoptosis y auto renovación. Una de las vías involucrada es dirigida por los factores de transcripción quiméricos generados por translocación, destacan las proteínas fusión MLL, TEL-AML1 y E2A-PBX1. Los productos de esta transcripción estimulan la auto-renovación, proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas y sus progenitores comprometidos en forme indefinida (6).

FACTORES DE RIESGO (7)

- Hay una prevalencia elevada de LLA entre los sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki.

- Alrededor del 10-15 % de los adultos con LLA tienen un cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), sugiriendo un síndrome mieloproliferativo crónico preexistente.

- Se han realizado importantes investigaciones en la búsqueda de un agente viral, pero hasta el momento no se ha encontrado.

ESTADIFICACIÓN

La LLA era dividida, de acuerdo con los criterios morfológicos del grupo FAB, en los sub grupos L1, L2 y L3. Sin embargo, en la actualidad solo tienen un valor histórico debido a que las variedades L1 y L2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la categoría L3, inmunofenotipicamente reconocida como LLA-B, en la

actualidad es considerada como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. **La clasificación actual de la LLA se basa fundamentalmente en el inmunofenotipo, traslocaciones y aberraciones cromosómicas detectadas por técnicas de citogenética y biología molecular** (7).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La LLA es una enfermedad aguda caracterizada por dolor óseo, síndrome anémico (palidez, taquicardia, astenia, fatiga), trombocitopenia (petequias, hemorragia), neutropenia (infecciones) y organomegalia (hepato-esplenomegalia), con la presencia de pancitopenia, bicitopenia o leucocitosis y blastos en la médula ósea o sangre periférica (5).

2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Objetivo General: Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas con Leucemia Aguda 15 años y más.

Tipo de pacientes y escenario clínico: Personas con Leucemia Aguda de 15 años y más que reciben atención en el nivel secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

Usuarios de la Guía: Todos los profesionales de salud con responsabilidades en personas con leucemia aguda: especialistas en hematología de adulto, enfermeras, psicólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, trabajadores sociales, entre otros.

3. MÉTODOS

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un Coordinador Temático de la Guía; Asesores Metodológicos; Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un Panel de Expertos compuesto por clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, pacientes.

- Ver más detalle en Equipo Elaborador y declaración de potenciales conflictos de intereses - Guía 2018

Para la actualización de la GPC Leucemia Aguda, se realizó una revisión de vigencia de recomendaciones claves de la GPC Leucemia en Personas de 15 años y más del 2013, con el objetivo de identificar las recomendaciones que proponen una acción concreta y que, según la experiencia clínica y el conocimiento de la evidencia actualmente disponible de los miembros del equipo elaborador de la guía (grupo de profesionales convocados), son prácticas que producen más beneficio que daño en la población y no están en desuso.

Tabla N° 1: Recomendaciones vigentes al 2018, de la GPC "Leucemia en Personas de 15 años y más" del año 2013.
Sospechar leucemia aguda ante cuadro de inicio reciente de anemia, fiebre y sangrado.
Ante la sospecha de leucemia aguda, derivar en forma inmediata a servicio de urgencia o centro especializado.
Todo paciente con sospecha de leucemia aguda debe ser hospitalizado.

- Ver más detalle en Informe de Vigencia de Recomendaciones de la Guía Anterior 2013

Posteriormente se realizó la **Definición y Priorización de las Preguntas para la actualización.** El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. Luego de un proceso de evaluación se definió que para la presente actualización se responderían las siguientes preguntas:

1. En personas de 15 años y más con leucemia linfoblástica aguda CD20 (+) ¿se debe realizar quimioterapia más rituximab en comparación a realizar quimioterapia?

2. En personas mayores de 15 años y menores de 60 años con leucemia linfoblástica aguda *Philadelphi*a positivo *Ph* (+) ¿se debe realizar quimioterapia más Inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI) de 1era y 2ª generación, en comparación a realizar quimioterapia?

3. En personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda, con mutación en el gen FLT3 ¿se debe realizar quimioterapia más midostaurina en comparación a quimioterapia sola?

4. En personas mayores de 60 años con leucemia aguda ¿se debe realizar evaluación estandarizada para determinar tratamiento con quimioterapia en comparación a realizar evaluación clínica no estandarizada (basada en edad)?

5. En personas de 15 años y más con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia (+) tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) más quimioterapia ¿s e debe realizar trasplante en primera remisión completa molecular en comparación con no realizarlo?

6. En personas de 15 años y más con leucemia mieloide aguda en consolidación ¿se debe utilizar dosis intermedia de citarabina (1-1,5 gr por mt2) en comparación a dosis alta de citarabina (3 gr por mt2)?

7. En personas de 15 años y más con leucemia promielocítica aguda ¿se debe usar trióxido de arsénico (ATO) más ácido transretinoico (ATRA) en comparación a quimioterapia más ácido transretinoico (ATRA)?

8. En personas mayores de 40 años con leucemia aguda ¿se debe realizar el trasplante alogénico en comparación a no realizar trasplante alogénico?

- Ver más detalle en Informe de Priorización de preguntas - Guía 2018

Elaboración de recomendaciones

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema "Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) [1]. Luego de seleccionadas las preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia. Se utilizaron 4 estrategias de **búsqueda y síntesis de evidencia** en función de los resultados u outcomes buscados, a saber:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: la síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación.
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

- Ver más detalle en Recomendaciones GRADE

Tras generar la búsqueda y síntesis de evidencia, el equipo elaborador **formuló de las recomendaciones** considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Las recomendaciones fueron formuladas en los meses de octubre a diciembre de 2018.

Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas.

- Para mayor detalle consultar Guía de Práctica Clínica "Leucemia Aguda en personas de 15 años y más 2018" completas.

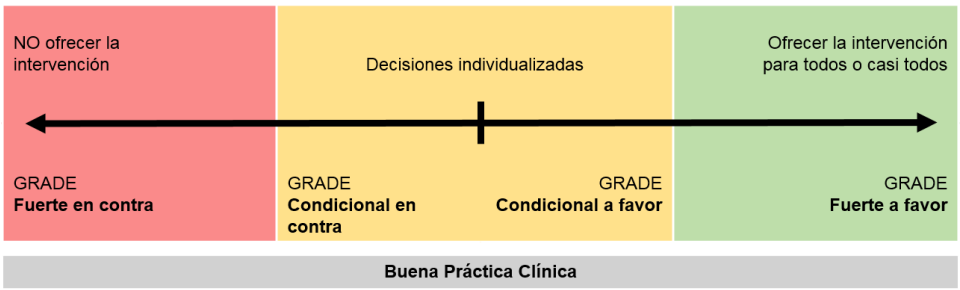
[1] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Dec 3];66(7):719–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392

4. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

Grado de la recomendación

Las recomendaciones están estructuradas en base a una intervención y una comparación. La intervención es por lo general una intervención innovadora, mientras que la comparación es una intervención que está incorporada en la práctica clínica habitual. Las recomendaciones son clasificadas en recomendaciones fuertes y condicionales, a favor o en contra de la intervención.



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

FUERTE: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en TODOS O EN CASI TODOS LOS CASOS. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicación.
Esta recomendación puede ser **Fuerte a Favor** o **Fuerte en Contra** de la intervención.

CONDICIONAL: Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la MAYORÍA de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.
Esta recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Son recomendaciones relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud. Cuando estas recomendaciones son útiles, no es necesario evaluar la certeza de la evidencia o calificar la fortaleza, y se basarán en la experiencia del panel de expertos.
Estas recomendaciones estarán indicadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⨁⨁⨁⨁	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⨁⨁⨁◯	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja ⨁⨁◯◯	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⨁◯◯◯	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

El sistema GRADE considera de certeza alta los ensayos controlados aleatorizados y de baja certeza los estudios observacionales. Hay factores que pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia inicial establecida a partir del diseño de los estudios:

a) **Los estudios clínicos aleatorizados bajan la certeza de la evidencia,** si existen limitaciones en el diseño y ejecución del estudio; inconsistencia de los resultados, incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa; imprecisión, y sesgo de publicación o notificación.
b) **Los estudios observacionales pueden subir en certeza de la evidencia,** si existe asociación fuerte, existencia de gradiente dosis-respuesta, y sesgo residual actuando en dirección contraria.

Ver más detalle en Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica.

5. EQUIPO ELABORADOR

El equipo elaborador que ha participado de la presente actualización es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

Christine Rojas	**Coordinador Clínico** Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología. Hospital Gustavo Fricke
Maria José Arce	**Coordinador Temático** Nutricionista, Mg. en Salud Pública. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.
Cecilia Muñoz Cerda-Barrios	**Coordinadora Metodológica** Médico Cirujano, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Ministerio de Salud.

Panel de expertos

Juvenal Ríos Leal	Médico Cirujano. PhD en Biología Celular y Molecular. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.
Alejandra Barahona Miranda	Químico Farmacéutico. Hospital del Salvador.
Claudia Schramm Lathrop	Químico Farmacéutico. Hospital Regional de Valdivia.
M. Soledad Undurraga	Médico Cirujano, Especialista en Hematología. Hospital El Salvador. Asesora del Programa de Neoplasias Hematológicas, Ministerio de Salud.
Luis Leyton	Bioquímico. Hospital Regional de Valdivia.
Lilian Pilleaux	Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología. Hospital Regional de Valdivia
Bárbara Puga	Médico Cirujano, Especialista en Hematología y Trasplantología. Hospital El Salvador
Nadia Vásquez	Tecnólogo Médico. Hospital Regional de Valdivia.
Virginia Monardes	Bioquímico. Jefe del Laboratorio de Biología Molecular. Hospital El Salvador.
Fanny Sepulveda	Enfermera. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud.
Wanda Alegría	Enfermera. Departamento Desarrollo de Productos. FONASA

Asesor metodológico

Ignacio Neumann Burotto	GRADE working group. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Universidad Católica de Chile.
Paloma Herrera Omegna	Kinesióloga, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Ministerio de Salud.

Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

Epistemonikos Foundation [1]	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Centro de evidencia UC[1]	Gabriel Rada Giacaman; Gonzalo Bravo Soto; Macarena Morel Marambio; Rocío Bravo; Maria Francisca Verdugo y Luis Ortiz Muñoz. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones.
Cecilia Muñoz Cerda-Barrios[2]	Elaboración de búsqueda y síntesis de evidencias de valores y preferencias de los pacientes.
Patricia Cerda Jimenez[2]	Elaboración de informes de costos en Chile de las intervenciones.
Felipe Vera Chandia[2]	Elaboración de búsqueda y síntesis de evidencias de costo-efectividad.

1 La búsqueda de evidencia fueron externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.
2 Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud.
3 Departamento de Plan de Beneficios. División de Planificación Institucional. Fondo Nacional de Salud.

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Del total de integrantes del equipo colaborador la siguiente persona declaró potencial de conflicto de interés:

- Luis Leyton Ferrada, Bioquímico, Laboratorio NOVARTIS, invitado a workshop diagnóstico FLT3 en Sao Paulo Brasil.

Luego de analizar la declaración del participante, el equipo elaborador decidió no limitar su participación de estos colaboradores.

6. REFERENCIAS

1. Rubin, E. Rubin patología estructural: fundamentos clinicopatológicos en medicina. (McGraw Hill, 2006).
2. Tamamyan, G. et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 110, 20–34 (2017).
3. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127, 2391–2405 (2016).
4. Leyto Cruz, F. Leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex. 2018 ene 19, 24–40 (2018).
5. Labardini Méndez, J. R. et al. Leucemia Linfoblástica Aguda.
6. Pui, C.-H., Relling, M. V. & Downing, J. R. Acute Lymphoblastic Leukemia. N. Engl. J. Med. 350, 1535–1548 (2004).
7. Hernández, C. Leucemia Linfática Aguda (2006)