

# **Guías Clínicas AUGE**

## **Leucemia**

### **en menores de 15 años**

Noviembre 2014

Subsecretaría de Salud Pública  
División de prevención y Control de Enfermedades  
Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores

Ministerio de Salud. Guía Clínica Leucemia en Personas Menores de 15 Años. Santiago: Minsal, 2014  
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de  
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

Fecha de Publicación: 2005

Fecha 1ª Actualización: 2010

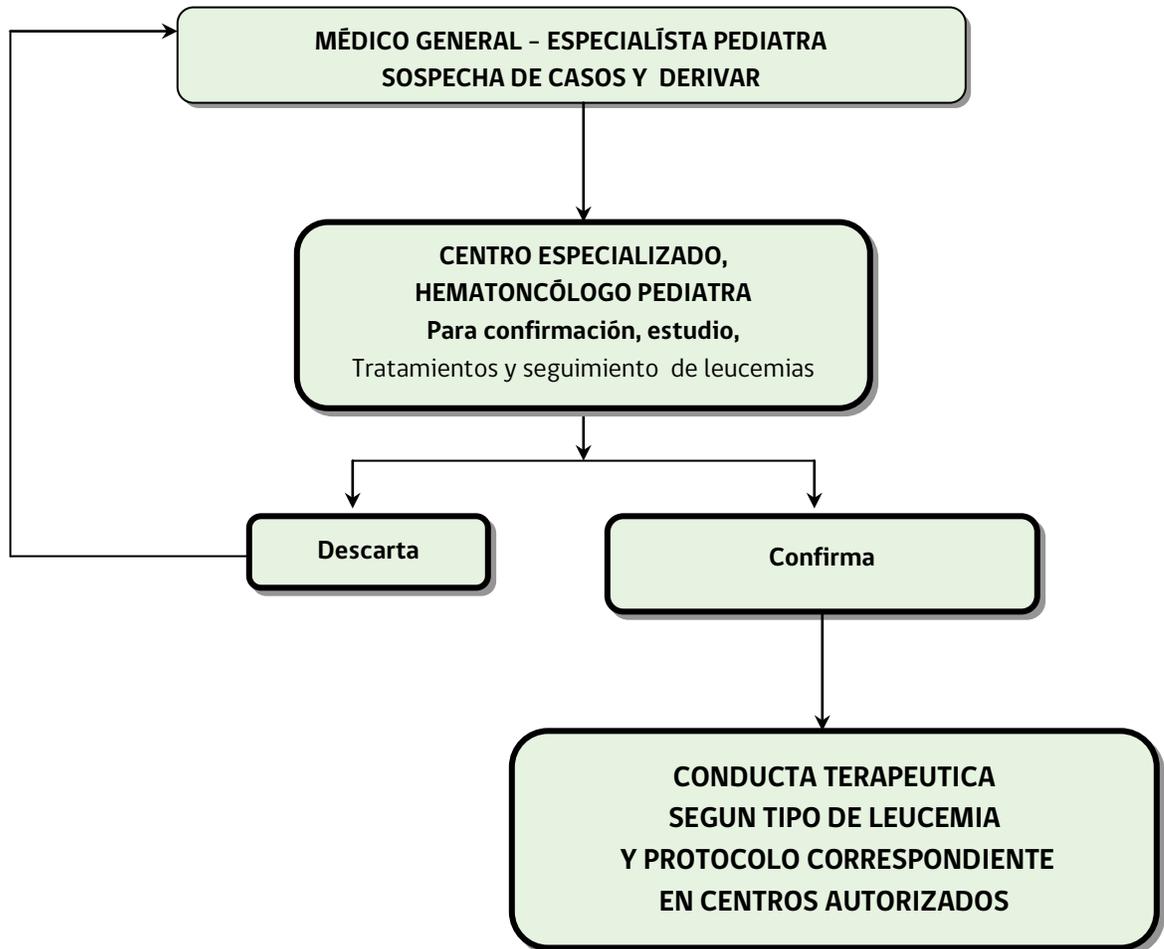
Fecha 2ª Actualización: 2014. Contiene actualizaciones relacionadas con exámenes e imágenes para el  
estudio y confirmación de las leucemias agudas. Refrenda estándar de tratamiento.

## ÍNDICE

Flujograma General Leucemia en menores de 15 años .....	5
Recomendaciones Clave.....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	7
1.2. Alcance de la guía.....	8
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	8
1.3. Declaración de intención .....	9
2. OBJETIVOS .....	10
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	10
3. RECOMENDACIONES .....	11
3.1. Sospecha diagnóstica Leucemias Agudas .....	11
3.2. Tratamientos según tipos de leucemias.....	16
1. Leucemias Agudas .....	16
2. Leucemias Crónicas .....	18
3.3. Seguimiento Ambulatorio de Pacientes Post Quimioterapia .....	20
3.4. Neutropenia Febril.....	22
3.5. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.....	22
3.6. Seguimiento y Rehabilitación .....	22
3.7. Cuidados Paliativos .....	23
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA .....	24
4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.....	24
4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones.....	24
4.3. Diseminación.....	24
4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía.....	24
5. DESARROLLO DE LA GUÍA .....	25
5.1. Grupo de trabajo.....	25
5.2. Declaración de conflictos de interés .....	29
5.3. Revisión sistemática de la literatura .....	29
5.4. Formulación de las recomendaciones .....	30
5.5. Vigencia y actualización de la guía.....	30

ANEXO 1. Glosario de Términos .....	31
ANEXO 2. Niveles de Nivel de Evidencia y Grados de Recomendación .....	32
ANEXO 3. Detección Precoz.....	33
ANEXO 4. Conductas a seguir Médico General y de Servicios de Urgencia.....	34
REFERENCIAS .....	35

## Flujograma General Leucemia en menores de 15 años



## Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado recomendación
Es recomendable identificar signos de alarma para la detección de cáncer infantil.	A
Sospechar leucemia en todo niño mayor de 4 años con anemia no asociada a sangramiento.	C
Sospechar leucemia en un menor de 15 años con cuadro febril asociado o no con palidez y visceromegalia, y hemograma con anemia y/o neutropenia (a veces leucocitosis).	C
Sospechar leucemia en un menor de 15 años con dolor óseo no asociado a traumatismo y hemograma con citopenia.	C
Ante la sospecha de cáncer, es recomendable derivar de inmediato a centros especializados.	BP
Todo niño con leucemia requiere hospitalización.	BP
En menor con sospecha fundada de leucemia el estudio y el tratamiento a realizar, dependen de la citología, biología molecular y estadificación.	BP
<b>Es recomendable</b> realizar exámenes de inmunohistoquímica, biología molecular y citogenética en laboratorios especializados para el estudio de leucemia.	BP
El tratamiento de leucemia del niño debe ser efectuado por hematoncólogo pediatra, en centros autorizados.	BP
Para el tratamiento de la mayoría de los niños con leucemia <b>se recomienda</b> la administración de quimioterapia de acuerdo a protocolo de tratamiento específico para cada tipo de leucemia.	B
La radioterapia <b>se recomienda</b> para el tratamiento de un grupo seleccionado de pacientes, de acuerdo a lo indicado en el protocolo específico.	B
Se sugiere seguimiento continuo para detectar y tratar la neutropenia febril, la que debe considerarse una emergencia médica.	C
Todo menor con leucemia, durante su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, debe recibir apoyo psicosocial e ingresar a las escuelas oncológicas para evitar el desarraigo escolar.	A
Todo menor con leucemia, debe iniciar precozmente la rehabilitación.	BP
<b>Se recomienda</b> que todo niño tratado por leucemia debe tener seguimiento a largo plazo, 10-15 años, para la detección de recidivas y de eventuales secuelas asociadas al tratamiento.	A
Se sugiere ingresar al menor y su familia a Cuidados Paliativos, ante la progresión y ausencia de tratamiento con intención curativa.	C

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en los niños menores de 15 años. Desde la década del 80, debido al control de las enfermedades infecciosas y otras, es la cuarta causa de muerte relacionada con enfermedad en los niños mayores de 5 años, tanto en Europa y EEUU como en Chile.

La incidencia (1) esperada de cáncer, en niños menores de 15 años, es de 110-150/ 1.000.000 niños por año, siendo algo más frecuente en varones.

La leucemia es la neoplasia hematológica más frecuente en los niños menores de 15 años, correspondiendo al 35-40% de ellos.

La incidencia, que es ligeramente mayor en los varones, varía de acuerdo al tipo de leucemia, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda la más frecuente (80% del total), seguido por Leucemia Mieloide Aguda. Las leucemias crónicas son muy poco frecuentes, menos del 5% del total y en general son de estirpe mieloide.

En EEUU la incidencia de Leucemia Linfoblástica es de 32.1/1.000.000 y de la Leucemia Mieloide Aguda es 6.6/1.000.000. La mortalidad es de 10/1.000.000 (2).

En Europa, las leucemias tienen una incidencia de 42.9/1.000.000, con una mortalidad similar. (3)

En Chile la base de datos de Cáncer Infantil (sólo beneficiarios del seguro público), reveló una incidencia de leucemias de 42.7/1.000.000.

Desde el inicio del Programa de Cáncer en el Niño (1988), en el sector público se presenta un promedio de 100-110 casos nuevos de leucemia linfoblástica y 30 de leucemia mieloide.

El total de casos estimados (leucemias crónicas y agudas), a tratar por año, sería aproximadamente entre 140 - 160 casos país.

#### **Sobrevida**

El incremento de supervivencia más evidente se ha producido en la leucemia aguda linfoblástica, una enfermedad prácticamente incurable en los años 60 y que, en la actualidad, tiene supervivencias a los 5 años del diagnóstico cercanas al 80%. Sin embargo, la supervivencia de la leucemia mieloide aguda sigue sin superar el 55%, a pesar de los esfuerzos realizados para elaborar nuevas estrategias terapéuticas.

En el período 1990–2010, las tasas de sobrevivencia comparadas de Leucemia en EEUU/ Europa/Chile fueron: (4).

TIPO DE LEUCEMIA	EEUU	EUROPA	Chile(*) en menores de 15 años
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	66-80%	65-80%	78%
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	35-50%	32-50%	50%
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	75%	75%	75%

(\*)Base de Datos Programa Cáncer del Niño PINDA, 2011 MINSAL

## 1.2. Alcance de la guía

### a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.

Esta guía es aplicable a:

- Población de ambos sexos menores de 15 años de edad con sospecha de leucemia.

La leucemia es una enfermedad maligna o cáncer de la médula ósea y de la sangre. Las leucemias se clasifican según el tipo celular en mieloide o linfocítica, y cada una de ellas puede manifestarse en forma aguda o crónica. (Íbidem 4).

Se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 (hasta 1996:204–208), CIE-10 (desde 1997): C91–C95, las leucemias se clasifican según la siguiente codificación (a). Para el RENCI se utiliza además la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil (ICCC) en el que las leucemias se codifican en el grupo I.

#### 1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médico general, de urgencia y especialistas: hematoncólogos, pediatras, hematólogos, hematólogos de laboratorio, hematólogos de banco de sangre, cirujanos, infectólogos, neurólogos, gastroenterólogos, radioterapeutas, patólogos, radiólogos.

<sup>a</sup> The BC Cancer Agency 2005. <http://www.bccan.bc.ca/default.htm>

- Enfermeras, psicólogos, químico farmacéuticos, asistente social, nutricionista, kinesiólogo, tecnólogo médico y otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención de menores con leucemias.
- Directivos de instituciones de salud.

### **1.3. Declaración de intención**

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos, las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe Nivel de Evidencia, pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de Nivel de Evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

## 2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemias en personas menores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo clínico integral de menores de 15 años con leucemia desde su prevención hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en el mejor Nivel de Evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad por leucemia pediátrica en Chile.
- Contribuir a aumentar la sobrevida de la leucemia pediátrica en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el estudio, tratamiento y seguimiento de la leucemia.
- Orientar a médicos generales, pediatras, otros no especialistas y al equipo multidisciplinario, respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.

### 2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.

¿Cuándo sospechar una leucemia en menor de 15 años?

¿Cómo estadificar a un menor con leucemia?

¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de leucemia?

¿Cuáles instrucciones se recomiendan post quimioterapia/radioterapia?

¿Cómo actuar ante la neutropenia febril?

¿Qué instrucciones son necesarias durante el seguimiento?

## 3. RECOMENDACIONES

### 3.1. Sospecha diagnóstica Leucemias Agudas

#### 3.1.1. Pregunta clínica

¿Cuándo se debe sospechar leucemia en el menor de 15 años?

#### 3.1.2. Síntesis de Nivel de Evidencia

Prácticamente en todo paciente con leucemia se producen síntomas y signos secundarios a insuficiencia medular como anemia y/o fiebre por infección asociada al déficit de neutrófilos y/o sangramientos por trombocitopenia. Puede estar asociado o no a signos tumorales como infiltración de encías, piel, visceromegalia, adenopatías.

#### **DETECCIÓN PRECOZ (ANEXO 3 Y 4)**

Los siguientes síntomas y signos combinados pueden sugerir un cáncer hematológico:

- Fiebre
- Dolor óseo, no asociado a traumatismos
- Hematomas
- Sangrado fácil (encías, nasal)
- Infecciones recurrentes
- Linfadenopatías
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia

Los pacientes con sospecha de patología oncológica deben ser referidos al especialista. Entre la sospecha y derivación al especialista, no debe mediar más de **una semana. (5, 6, 7, 8) Nivel de Evidencia 4.**

#### **Estudio Clínico inicial**

- 1) Los pacientes menores de 15 años con sospecha de patología hemato-oncológica **(9)** deben ser referidos al especialista hematoncólogo pediatra. **Nivel de Evidencia 4.**
- 2) Todo paciente que presente dolor óseo, no relacionado a traumatismos u otra causa debe solicitársele un hemograma completo y VHS, debe repetirse al menos una vez en caso de que las condiciones del paciente permanezcan en estudio y sin mejoría.

- 3) El estudio de los pacientes con linfadenopatías de origen desconocido debe incluir la solicitud de exámenes y envío a especialista en caso de:
  - a) Linfadenopatías persistentes por más de 4 semanas.
  - b) Presencia de ganglios mayores de 3 cm.
  - c) Presencia de ganglios palpables en forma generalizada.
- 4) El estudio de pacientes con hematomas, sangrado, púrpura, o síntomas sugerentes de anemia requiere de un hemograma completo y VHS.
- 5) Los niños mayores de 4 años, con signos y síntomas sugerentes de anemia, que no han sangrado requieren de un hemograma completo y VHS.
- 6) Los pacientes que presenten recuento de glóbulos blancos o frotis sanguíneo sugerente de leucemia aguda, deben ser referidos dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista.
- 7) Aquellos pacientes con clínica y hemograma sugerente de leucemia crónica deben ser referidos con un plazo no mayor de 14 días al especialista.
- 8) Los pacientes con esplenomegalia persistente, sin otros síntomas que la explique, se deben derivar al especialista dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista.
- 9) Los pacientes que presentan un cuadro infeccioso asociado con citopenias en hemograma (anemia y/o neutropenia, con o sin trombopenia), deben ser referidos dentro de 24 hrs (inmediato) a especialista.

### 3.1.3. Confirmación diagnóstica

#### 3.1.4. Pregunta clínica

¿Cuáles exámenes son necesarios para la confirmación diagnóstica de leucemia?

- La confirmación diagnóstica se realiza con la presencia de blastos **>20% en médula ósea** (según definición de OMS).

El paciente debe ser referido a un **centro especializado autorizado** para el tratamiento de leucemias agudas, que disponga de especialistas hematoonocólogos pediatras y enfermeras especialistas en oncología, técnicos paramédicos capacitados, coordinación expedita (24 horas), con unidades de apoyo: como Banco de Sangre, laboratorio clínico básico, de tratamiento intensivo y especialidades médicas (infectología, neurología, oftalmología de llamada), unidades de aislamiento, coordinación diurna con nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, Unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia, y otras especialidades médicas **(10)**.

## **A. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)**

### **Estudios Indispensables (11) Nivel de Evidencia 3:**

- Hemograma completo con recuento de plaquetas.
- Aspirado de Médula ósea, si el aspirado es seco realizar biopsia. Debe existir más de 25% blastos en médula ósea para hacer diagnóstico.
- Inmunofenotipo por citometría de flujo. Importante para determinar la estirpe celular B o T y la etapa de maduración celular. La muestra puede ser de sangre periférica o médula ósea: anticuerpos anti: CD10, CD19, HLA-DR, CD2, CD3, CD7, CD5, CD1a, CD13, CD33, Ig citoplasmática, TdT.
- Citogenética. La importancia del estudio radica en la detección de alteraciones numéricas (hiper o hipodiploidía) o estructurales específicas, como por ejemplo t(9;22), t(4;11), t(12;21) y otras.
- Estudios de biología molecular (PCR) o FISH, para detección de translocaciones cromosómicas específicas.
- Estudio de función hepática, renal, ácido úrico, LDH, calcio, fósforo, albúmina.
- Estudio coagulación.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Ecografía abdominal u otra según necesidad.
- Cultivos bacterianos de sangre, orina u otros sitios.
- Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
- Citología de líquido cefalorraquídeo.
- Ecocardiograma doppler.
- Evaluación odontológica.
- Evaluación Oftalmológica.
- Evaluación esquelética según necesidad.

Estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.  
**(12, 13, 14) Nivel de Evidencia 2.**

Los **factores pronósticos** adversos son:

- Mala respuesta al tratamiento reflejada en, ej: más de 1.000 blastos en sangre periférica después de 8 días de prednisona y/o
- Reducción lenta de blastos en médula ósea, ej: >25% día 15.
- Falta de remisión completa (>5% blastos en médula ósea día 33 de la inducción).
- Alteraciones citogenéticas desfavorables: t(9;22), t(4;11), hipodiploidía.
- Nivel de Evidencia de enfermedad mínima residual en rangos variables de acuerdo al protocolo de tratamiento en uso.

**Los cuatro tipos principales de leucemia son:**

- A. linfocítica aguda. (LLA).
- B. Mielocítica aguda (LMA).
- C. Linfocítica crónica (LLC).
- D. Mielocítica crónica. (LMC).

**B. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**Estudios Indispensables:**

**Todos los exámenes mencionados anteriormente en leucemia mieloide aguda (15, 16) Nivel de Evidencia 2 y en forma específica se considera:**

- Estudio citogenético en médula ósea: es importante para la detección de traslocaciones y deleciones: t(15; 17) en M3; t(8,21) en M2; inv(16) en M4Eo, están asociadas a mejor pronóstico; monosomía 7, alteraciones del cr 5 y alteraciones cromosómicas múltiples, asociadas a mal pronóstico.
- Estudio de marcadores moleculares, si es posible, por PCR o FISH, para LMA 1-ETO, CBFβ-MYH11 en LMA-M4Eo y PML-RARA en sospecha de LMA-M3.
- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D por asociación frecuente con coagulopatía de consumo ó fibrinólisis primaria.

Evaluar siempre la presencia de **factores pronósticos**:

- Se considera favorable la asociación con Síndrome de Down, la leucemia promielocítica y algunos subtipos de LMA con buena respuesta al tratamiento.
- Se considera desfavorable los pacientes con subtipos no incluidos en el grupo anterior, los con mala respuesta a tratamiento, leucemias secundarias a tratamiento de quimioterapia previo o a síndromes mielodisplásicos.

## **C. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)**

### **Estudios Indispensables:**

Todos los exámenes mencionados anteriormente en leucemia mieloide aguda y en forma específica se considera:

- Morfología: promielocitos hiper o microgranulares.
- Inmunofenotipificación: -CD34 y DR negativos, CD13, CD33 y CD117 positivos. Importante evaluar CD56 como factor pronóstico.
- Citogenética: t(15;17).
- Estudio molecular gen LPA/RAR A positivo.

### **3.1.5. Tratamientos**

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa. Este incremento tan impactante de la supervivencia en el cáncer es consecuencia directa de la incorporación de los fármacos antitumorales a los antiguos esquemas terapéuticos basados exclusivamente en el abordaje del tumor primario con cirugía y/o radioterapia. **(17) Nivel de Evidencia 2.**

Confirmado el diagnóstico el hematoncólogo pediatra tratante informará a los padres (y al paciente de acuerdo a su edad) sobre el diagnóstico, el tratamiento a seguir incluyendo riesgos y beneficios y solicitará el consentimiento informado.

La atención y cuidados de enfermería se efectuarán de acuerdo a la Norma General Técnica de Enfermería (18).

La preparación de la quimioterapia se efectuará de acuerdo a la Norma General Técnica correspondiente (19).

A los pacientes con leucemias agudas, si su condición lo permite, se deberá instalarse un acceso venoso central. La Rx de tórax de control de la ubicación del catéter es indispensable.

Todos los tratamientos se efectuarán en centros especializados debidamente autorizados para su ejecución.

Todos los pacientes serán evaluados y tratados por odontólogo, si fuese necesario.

Antes del inicio del tratamiento todo menor debe ser evaluado por cardiólogo, infectólogo y otros especialistas según su necesidad.

Todos los pacientes serán evaluados por psicólogo durante todo el tratamiento y también durante el seguimiento.

Todos los menores serán evaluados por nutricionista/o antes, durante y después durante el seguimiento. **(20) Nivel de Evidencia 1.**

¿Qué tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de leucemia?

¿Qué criterios influyen decididamente en el pronóstico de la leucemia?

## 3.2. Tratamientos según tipos de leucemias

### 1. Leucemias Agudas

#### A. Leucemia Linfoblástica Aguda

- Prevención de lisis tumoral: hiperhidratación endovenosa con Bicarbonato 40 a 60 meq/l, sin potasio y alopurinol por vía oral.
- Manejo de otras emergencias: Síndrome mediastínico, hiperleucocitosis, hemorragias, síndrome anémico.
- Monitoreo metabólico y renal.
- Instalar acceso venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio, según el caso.

#### Tratamiento específico

- La **inducción** se realiza con 3 ó 4 drogas: corticoides, antraciclinas, vincristina y Asparaginasa. (21, 22). **Nivel de Evidencia 1.**
- **Terapia post remisión (consolidación e intensificación).** Citarabina, metotrexato en dosis altas con rescate con leucovorina y reinducción con drogas similares a la inducción. Esta terapia se extiende por 6 meses.

#### Profilaxis de sistema nervioso central

Se realiza en todos los pacientes con metotrexato e.v e intratecal, corticoides, con o sin citarabina. La radioterapia de cráneo se realiza en un grupo muy seleccionado, con alto riesgo de recaída (23). **Nivel de Evidencia 1.**

### **Profilaxis de infección por pneumocystis jirovecii.**

Se indica cotrimoxazol oral 3 veces/semana durante todo el tratamiento.

### **Terapia de mantención**

Se utiliza metotrexato y 6 mercaptopurina oral hasta completar 2 años de tratamiento.

En casos de **recaída** utilizar protocolos intensificados diseñados para esta situación.

(24) **Nivel de Evidencia 1.**

### **Trasplante de médula ósea**

Se indica en pacientes con factores muy adversos, mala respuesta al tratamiento ó recaídas. La indicación de cada caso está incluida en los protocolos de tratamiento en uso y debe evaluarse en Comisión de Trasplante de Médula ósea. **(25, 26). Nivel de Evidencia 1.**

## **B. Leucemia Mieloide Aguda**

- En casos de hiperleucocitosis granulocítica (>50.000 x mm<sup>3</sup>) o gran visceromegalia, el tratamiento inicial debe ser una citorreducción farmacológica lenta (Citarabina-tioguanina en dosis bajas ó Hidroxiurea), hidratación endovenosa y evitar las transfusiones de glóbulos rojos y los diuréticos para evitar aumentar la viscosidad sanguínea. Se sugiere leucoferesis en caso de leucocitosis granulocíticas más extremas o signos de leucostasis (cefalea, desorientación, disnea, desaturación, hemorragias intracraneales).
- Manejo emergencias: hemorragias, síndrome anémico.
- Instalar catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio.
- Inducción: Citarabina en dosis baja, asociado a Daunorrubicina o Idarrubicina, con o sin Etopósido.
- Después de la remisión, se realiza **consolidación e intensificación** con dosis alta de citarabina, antraciclina, etopósido.
- Luego se realiza fase mantención con tioguanina oral y citarabina endovenosa.

### **Trasplante de médula ósea**

Se recomienda en el grupo de pacientes considerados de alto riesgo y/o con mala respuesta al tratamiento o en recaídas. La indicación de cada caso debe evaluarse en Comisión de trasplante. **(27). Nivel de Evidencia 2.**

## C. Leucemia Promielocítica

- El tratamiento de **inducción** de elección para la Leucemia promielocítica es el ácido transretinoico (ATRA) oral, a iniciarse precozmente frente a la sospecha morfológica. Asociado con antraciclinas Si se comprueba que no porta la translocación (PML/RARA (-)) no es útil el ATRA y debe recibir tratamiento standard de Leucemia mieloide aguda.
- La consolidación se realiza con ciclos que incluyen ATRA, antraciclinas, citarabina y tioguanina. La mantención se realiza con ATRA asociado con 6 mercaptopurina y metotrexato oral. **(28). Nivel de Evidencia 4.**

## 2. Leucemias Crónicas

### Sospecha diagnóstica

Las **Leucemias crónicas** se manifiestan por síntomas tumorales insidiosos como adenopatías y hepatoesplenomegalia. En el hemograma se puede observar leucocitosis. La insuficiencia medular es menos relevante que en leucemia aguda. Muchas veces son asintomáticas, siendo detectadas en exámenes hematológicos de rutina.

Ante la sospecha referir al nivel secundario, al especialista **hematooncólogo pediatra**.

En los niños menores de 15 años La leucemia mieloide crónica representa aproximadamente el 3 por ciento de los diagnósticos nuevos de leucemia en pediatría, sólo se presentan leucemias crónicas de tipo mieloide y son muy infrecuentes. (29). Nivel de Evidencia 4. Las características de la enfermedad, al momento del diagnóstico y la respuesta a la terapia, parecen ser similares en niños y en adultos.

### Confirmación diagnóstica

Se realiza en centros especializados debidamente autorizados para su ejecución.

#### A. Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

- Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de todas las formas madurativas en sangre periférica, con o sin exceso de basófilos y eosinófilos.
- Plaquetas elevadas, en acúmulos al frotis.
- VHS baja en presencia de infección.
- LDH y uratos elevados.

- Médula ósea: gran hiper celularidad.
- Cariograma: presencia de t(9:22) (cromosoma Filadelfia) 95% de los casos (+).
- Estudios de biología molecular (PCR) o FISH para t(9:22).
- Recuento de blastos de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

## Tratamientos

Todos los tratamientos se efectuarán en centros especializados debidamente autorizados para su ejecución. Previo a cualquiera de los tratamientos: es indispensable la evaluación odontológica y el control con el hematooncólogo pediatra, quien efectuará examen físico, revisión de exámenes, informará a los padres y paciente e iniciará el consentimiento informado. **(30, 31). Nivel de Evidencia 4.**

El control por hematooncólogo pediatra y el hemograma es indispensable previo al inicio de cada ciclo de QT.

### A. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

**Mesilato de imatinib** está recomendado como primera línea de terapia. La dosis recomendada es de 400 mg/día por vía oral, a permanencia. **(32,33). Nivel de Evidencia 4.**

La evaluación de la respuesta al tratamiento con pruebas de sangre y de médula ósea forma parte muy importante del tratamiento para las personas con leucemia mieloide crónica.

Si no hay remisión hematológica, citogenética o molecular después de 3, 12 y 18 meses respectivamente, debe considerarse el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Si no hay donante debe considerarse inicialmente aumentar la dosis a 600 mg al día.

En caso de no lograr la respuesta esperada con mesilato de imatinib, es decir, hay resistencia o bien intolerancia a la droga, se debe considerar otros inhibidores de tirosina kinasa. Previo estudio de la mutaciones del gen bcr/abl, ya que la presencia de T315 I es refractaria a las terapias disponibles en la actualidad. **(34). Nivel de Evidencia 4.**

Durante el tratamiento con imatinib, los pacientes son evaluados con:

- Hemograma mensual

- Citogenética de médula ósea cada 3 meses hasta alcanzar la remisión citogenética completa y luego anualmente.
- Estudio cuantitativo molecular (PCR para bcr/abl) en sangre periférica cada 3 meses, después de haber logrado la remisión citogenética completa.
- Considerar el estudio de mutaciones del gen bcr/abl, en casos de resistencia al imatinib.

## **B. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS TPH**

Si bien en los pacientes menores de 15 años el TPH de hermano compatible se considera que podría ser curativo, actualmente la mayoría de los grupos internacionales lo recomiendan como segunda línea de terapia. La indicación de cada caso debe evaluarse en comisión de trasplante. **(35, 36). Nivel de Evidencia 2.**

### **3.3. Seguimiento Ambulatorio de Pacientes Post Quimioterapia**

Después de iniciada la quimioterapia, se produce una baja de defensas (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia), por lo tanto se recomienda los siguientes cuidados en el hogar **(37, 38) Nivel de Evidencia 4:**

- En caso de temperatura axilar > 38,5° (o dos tomas de 38° separadas por 2 horas) y/o diarrea, sangramientos, tos, dolor faríngeo, en tórax, abdomen o región perineal o lesiones de la piel, asistir a la brevedad con la Unidad de Oncología Pediátrica de su hospital o consultar en forma inmediata en el Servicio de Urgencia más cercano.
- Mientras el paciente se encuentre afebril y sin los síntomas antes mencionados, debe seguir las siguientes indicaciones para prevenir complicaciones:

#### **1. Actividad y ambiente**

- limpio y libre de polvo.
- ventilación y calefacción adecuadas.
- evitar permanecer en cama todo el día.
- no asistir a lugares públicos donde exista aglomeraciones de gente.
- evitar el contacto con personas con focos infecciosos (resfríos, heridas, etc).
- realizar actividades de entretenimiento.
- escuchar música o videos que estimulen el ánimo.
- el aseo del baño de la casa debe ser con cloro y agua abundante.

#### **2. Alimentación**

- régimen de alimentos cocidos con fibras.
- abundantes líquidos, agua cocida, NO beber jugos de fruta cruda.

- la comida debe haber sido cocinada en el día.
- no compartir utensilios de comida.

### **3. Cuidado de la piel**

- ducha diaria, nunca tina, secado con toalla limpia y suave, especialmente en los pliegues.
- lubricar con loción o crema hipoalergénica (por ej. lubriderm).
- Evitar el uso de utensilios corto-punzantes.
- Cortar el pelo y/o rasurado facial con tijeras o eléctricas.
- Mantener las uñas cortas y limpias.
- Lavado de manos después de ir al baño y antes de comer.
- Cuidados de la región perianal, mantener seca y limpia.
- Damas: no usar tampón vaginal.
- Observar presencia de lesiones, moretones u otras.

### **4. Cuidado de mucosas.**

#### a) Cavidad bucal:

- aseo después de cada comida, con cepillo suave o cotonitos.
- colutorios con suero fisiológico y bicarbonato alternos, después del aseo, cuatro veces al día.
- observar lesiones, dolor.
- En caso de sangrado, enjuagar con agua hervida fría con sal (puede incluir hielo) y consultar inmediatamente a la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.

#### b) Cavidad nasal:

- no rascarse la nariz por dentro, ni sacar costras. En caso de sangrado presionar y mantener en reposo y consultar inmediatamente a la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.
- No usar tapón nasal.

### **5. Cuidado del tránsito intestinal**

Evacuación diaria. En caso de presentar deposiciones duras, constipación, sangrado o dolor **abdominal y/o perianal consultar inmediatamente en la Unidad de Oncología Pediátrica donde se atiende o Servicio de Urgencia más cercano.**

### **6. Control médico**

**Durante el período post quimioterapia se realizará control con hemograma de acuerdo a protocolo.**

### 3.4. Neutropenia Febril

La Neutropenia Febril en un paciente con patología oncológica, es una **emergencia médica**. Se define como un recuento absoluto de neutrófilos (segmentados + baciliformes)  $< 0.5 \times 10^9/l$  asociado a fiebre. Se considera que debe consultar de inmediato con una toma  $>38,5^\circ$  o dos tomas de  $38^\circ$  separados por 2 horas. Requiere hospitalización inmediata en unidades de Oncología Pediátrica o de inmunosuprimidos y tratamiento con asociación de antibióticos de amplio espectro, según prevalencia de gérmenes y sensibilidad local. **(39). Nivel de Evidencia 4.**

El uso de factores estimulantes de colonia granulocítico, se hará por indicación médica expresa, no es recomendado de rutina.

### 3.5. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, denominado trasplante de médula ósea (TMO), es un tratamiento efectivo para patologías hematológicas neoplásicas como leucemias con alto riesgo de recidiva, linfoma recidivado y no neoplásicas como anemia aplástica. **(40). Nivel de Evidencia 4.**

La indicación de trasplante debe evaluarse siempre en un comité hemato oncológico. Las personas deben ser seleccionadas cuidadosamente y cumplir las condiciones requeridas de edad, estado general (performance status), evolución de la enfermedad y tipo de respuesta al tratamiento inicial.

También son importantes las características del donante, grado de histocompatibilidad, si se trata de un donante familiar idéntico, o no relacionado, así como edad, relación de género con el donante, entre otros factores.

La indicación de trasplante debe evaluarse siempre en un comité hemato oncológico.

### 3.6. Seguimiento y Rehabilitación

#### Inicio del Seguimiento

Todos los pacientes post tratamiento, con leucemia aguda o crónica, deben comenzar su seguimiento:

- Para la leucemia aguda debe iniciarse a los 14 días de finalizado el tratamiento.
- Para la leucemia mieloide crónica el seguimiento se iniciara a los 30 días.

El seguimiento debe considerar, el control con médico especialista, junto a exámenes de laboratorio e imágenes junto a la rehabilitación, según cada patología. **(41, 42, 43). Nivel de Evidencia 1.**

La educación permanente para una vida saludable tanto para el menor como para sus padres y cuidadores es recomendable. **(44, 45, 46, 47, 48). Nivel de Evidencia 1.**

#### **Seguimiento ambulatorio de pacientes con leucemia aguda post quimioterapia:**

El seguimiento a largo plazo, 10 ó más años, es necesario para la detección y tratamiento de efectos tardíos secundarios del cáncer o del tratamiento recibido. Los aspectos más relevantes están relacionados con el crecimiento, obesidad, pubertad y fertilidad, trastornos cardíacos, disfunción tiroidea, evaluando además los aspectos cognitivos y psicosociales. **(49). Nivel de Evidencia 1.**

Todos los niños portadores de leucemia requieren al igual que sus padres apoyo psicológico durante su proceso diagnóstico, tratamientos, rehabilitación y seguimiento. **(50). Nivel de Evidencia 1.**

### **3.7. Cuidados Paliativos**

Los pacientes con diagnóstico de linfoma o tumores sólidos, con fracaso del tratamiento o enfermedad progresiva, deben recibir atención y cuidados por un equipo interdisciplinario de acuerdo a Norma General Técnica “Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos para el menor con Cáncer”. El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial. **(51). Nivel de Evidencia 4.**

## 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

### 4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile

### 4.2. Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones

### 4.3. Diseminación

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en:  
Página web del Ministerio de Salud ([www.minsal.cl](http://www.minsal.cl))

#### **Detección precoz del cáncer infantil:**

Capsula educativa "Cuando sospechar un cáncer en el niño y cómo derivar", [www.uvirtual.cl](http://www.uvirtual.cl)

Manual "Cuando sospechar un cáncer en el niño y cómo derivar", [www.redcronicas.cl](http://www.redcronicas.cl)

[http://www.redcronicas.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2014/08/Manual-cuando-sospechar-un-cancer-en-el-niño-y-cómo-derivar-2012.pdf](http://www.redcronicas.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/08/Manual-cuando-sospechar-un-cancer-en-el-niño-y-cómo-derivar-2012.pdf)

### 4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

#### 4.4.1. Indicadores de proceso

- Porcentaje de cumplimiento de estándares para el estudio y confirmación de leucemias x 100/ N° Total de menores con leucemias en proceso de confirmación.
- Porcentaje de cumplimiento de estándares de tratamientos leucemias x 100/ N° Total de menores con leucemias en proceso de tratamiento.
- Porcentaje de cumplimiento de estándares de rehabilitación y seguimiento leucemias x 100/ N° Total de menores con leucemias en proceso de rehabilitación y seguimiento.

#### 4.4.2 Indicadores de resultado

Sobrevida libre de eventos : LLA, LMA LPA y LMCr

Sobrevida global : LLA, LMA LPA y LMCr

## 5. DESARROLLO DE LA GUÍA

La presente Guía Clínica tomó como referencia los protocolos oficiales para el estudio y tratamiento de la Leucemia del Programa de Cáncer Infantil PINDA, del Ministerio de Salud, cuya última versión corresponde al año 2014 (52).

### 5.1. Grupo de trabajo

Los miembros de la Subcomisión Asesora sobre Cáncer Infantil del Ministerio de Salud (53) junto a los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

<b>GRUPO DE TRABAJO 2010-2014</b>	
Dra. Myriam Campbell	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. Roberto del Río, SSMN Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Hematología Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil Miembro del Board Directivo del Grupo de Estudio Internacional BFM Coordinadora del Protocolo PINDA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Coordinadora Nacional Comisión Cáncer Infantil PINDA, MINSAL
Enf. M Lea Derio	Licenciada en Salud Pública, U. de Chile Enfermera Especialista en Oncología U. de Chile Enfermera Especialista en Cuidados Paliativos, U. Mayor Departamento Atención Integral de Cáncer y otros Tumores División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaria de Salud Pública
Dra. Carmen Salgado	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. E. González Cortés, y Clínica Alemana Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena Hematología Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Coordinadora de Protocolos PINDA leucemia mieloblástica y promielocítica aguda. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud
Dra. Mónica Varas	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. San Juan de Dios y Clínica Alemana. Profesor Asistente Facultad de Medicina U. de Chile.

	<p>Miembro Sociedad Chilena de Pediatría.          Coordinadora de Protocolo PINDA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
Dra. Milena Villarroel	<p>Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. Luis Calvo Mackenna y          Clínica Las Condes          Profesor Asistente Facultad Medicina U. de Chile.          Miembro Sociedad Chilena de Pediatría.          Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de          Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil.          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
Dr Felipe Espinoza	<p>Hematoncólogo Pediatra .Hosp. San Borja Arriarán          Miembro Sociedad Chilena Pediatría          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
Dra. Ana Becker	<p>Hematoncólogo Pediatra .Hosp Sotero del Río          Profesor Asociado Facultad de Medicina U de Católica          Miembro Sociedad Chilena Pediatría          Miembro de Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica y          Sociedad Internacional Oncología Pediátrica          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
Dra. Julia Palma	<p>Pediatra especialista en Trasplante, Jefe Unidad TPH. H. Calvo Mackenna,          SSMO.          Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile.          Miembro Soc. Chilena de Trasplante.          Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y de la Sociedad          Latinoamericana de Oncología Infantil.</p>
Enf. Fanny Sepúlveda	<p>Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hosp. Roberto del Río          Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología          Pediátrica          Coord. Comisión de Enfermería PINDA, Minsal.          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
Enf. Chery Palma	<p>Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hosp. Roberto del Río          Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica          Coord. Comisión de Cuidados Paliativos, PINDA, Minsal.          Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.</p>
QF. Ariel Parra	<p>Encargado Comisión Química y Farmacia, PINDA, Minsal.          Químico Farmacéutico Hospital Roberto del Río.</p>
Dra. María Elena Cabrera	<p>Hematólogo          Jefe Laboratorio Hematología, Referencia Nacional          Hospital del Salvador</p>
Dra Carolina Cares	<p>Jefe Laboratorio Genética          Hospital Luis Calvo Mackenna</p>
Ps Alvaro Leiva	<p>Encargado Comisión Psicólogos PINDA, Minsal          Psicólogo Hospital Sótero del Río</p>
Dr. Mauricio Reyes	<p>Radioterapeuta Infantil          Instituto Nacional del Cáncer</p>

Dra. M <sup>a</sup> Dolores Tohá	Pediatra Neonatóloga Jefa Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Nivel de Evidencial y Metodológica División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaria de Salud Pública MINSAL
----------------------------------	---

<b>GRUPO DE TRABAJO 2005-2010</b>	
Dra. Myriam Campbell	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. Roberto del Río, SSMN Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Hematología Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil Miembro del Board Directivo del Grupo de Estudio Internacional BFM Coordinadora del Protocolo PINDA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Coordinadora Nacional Comisión Cáncer Infantil PINDA, MINSAL
Enf. M Lea Derio	Enfermera Especialista en Oncología U. de Chile Licenciada en Salud Pública, U. de Chile Diplomada en Cuidados Paliativos, U. Católica del Maule Encargada Cáncer del Niño, Unidad de Cáncer División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaria de Salud Pública Minsal
Dra. Carmen Salgado	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. E. González Cortés, y Clínica Alemana Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena Hematología Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Coordinadora de Protocolos PINDA leucemia mieloblástica y promielocítica aguda. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud
Dra. Mónica Varas	Hemato-Oncólogo Pediatra Hosp. San Juan de Dios y Clínica Alemana. Profesor Asistente Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Coordinadora de Protocolo PINDA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Natalie Rodríguez	Hematooncólogo Pediatra. Hosp. Roberto del Río Miembro Sociedad Chilena Pediatría Coordinadora Protocolo PINDA LEUCEMIA del Lactante Coordinadora Programa Cuidado Paliativo para niños con Cáncer. PINDA, Ministerio de Salud. Profesor Asistente Facultad de Medicina U de Chile

Dra. Milena Villarroel	Hemato-Oncólogo Peditra Hosp. Luis Calvo Mackenna y Clínica Las Condes Profesor Asistente Facultad Medicina U. de Chile. Miembro Sociedad Chilena de Pediatría. Miembro Sociedad. Internacional Oncología Pediátrica y de Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Pamela Silva	Hematoncólogo Peditra .Hosp. San Borja Arriarán Miembro Sociedad Chilena Pediatría Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Ana Becker	Hematoncólogo Peditra .Hosp Sotero del Río Profesor Asociado Facultad de Medicina U de Católica Miembro Sociedad Chilena Pediatría Miembro de Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica y Sociedad Internacional Oncología Pediátrica Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
Dra. Julia Palma	Peditra especialista en Trasplante, Jefe Unidad TPH. H. Calvo Mackenna, SSMO. Prof. Asociado Facultad de Medicina U. de Chile. Miembro Soc. Chilena de Trasplante. Miembro Soc. Internacional Oncología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Infantil.
Enf. Fanny Sepúlveda	Enfermera Especialista en Oncología Pediátrica. Hosp. Roberto del Río Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica Coord. Comisión de Enfermería PINDA, Minsal. Integrante Comisión Cáncer Infantil PINDA, Ministerio de Salud.
QF. Claudia Schramm	Encargada Comisión Química y Farmacia, PINDA, Minsal. Químico Farmacéutico Hospital Regional Valdivia.
Dra. María Elena Cabrera	Hematólogo Jefe Laboratorio Hematología, Referencia Nacional Hospital del Salvador
Dra. Carmen Astete	Jefe Laboratorio Genética Hospital Luis Calvo Mackenna
Dr. Mauricio Reyes	Radioterapeuta Infantil Instituto Nacional del Cáncer
Dra. M <sup>a</sup> Dolores Tohá	Peditra Neonatóloga Jefa Secretaría Técnica GES MINSAL

## 5.2. Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

## 5.3. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión y síntesis de literatura secundaria que incluyó revisiones sistemáticas, guías clínicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación a leucemia del menor de 15 años, realizada por los especialistas y la actualización se hizo en base a opinión de expertos.

Preguntas respondidas en la guía:

¿Cuándo sospechar una leucemia en menor de 15 años?

¿Cómo estadificar a un menor con leucemia?

¿Cuáles tratamientos se recomiendan para los distintos tipos de leucemia?

¿Cuáles instrucciones se recomiendan post quimioterapia/radioterapia)?

¿Cómo actuar ante la neutropenia febril?

¿Qué instrucciones son necesarias durante el seguimiento?

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

#### **5.4. Formulación de las recomendaciones**

Las recomendaciones se hicieron a través de reuniones de consenso simple con los especialistas ya mencionados, tomando como referencia los protocolos PINDA existentes. ANEXO 2.

#### **5.5. Vigencia y actualización de la guía**

**Plazo estimado de vigencia:** cinco años desde la fecha de publicación o de la última actualización.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja Nivel de Evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

## ANEXO 1. Glosario de Términos

ATRA	Ácido Transretinoico
BCR/ABL	Gen de fusión de translocación (9;22)
CBFB-MYH11	Gen de fusión de inversión cromosoma 16
FISH	Hibridación Fluorescente In Situ
LDH	Deshidrogenasa Láctica
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
PINDA	Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas Infantil
QT	Quimioterapia
RARA	Gen de fusión de translocación (15;17)
RX	Radiografía
TdT	Deoxinucleotidil Transferasa terminal
TMO	Trasplante de Médula Ósea
TPH	Trasplante de Precursores Hemopoyéticos
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Virus Herpes Simplex
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana

## ANEXO 2. Niveles de Nivel de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1: Niveles de Nivel de Evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción <sup>(1)</sup>
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

## ANEXO 3. Detección Precoz

# JUNTOS CONTRA EL CÁNCER



SIGNOS DE ALARMA PARA  
DETECTAR EL CÁNCER INFANTIL

SALUD RESPONDE  
**600-360-7777**



ANTE ESTOS SÍNTOMAS CONSULTE A UN ESPECIALISTA



**1** Palidez, moretones o sangrado, dolor general de huesos.



**2** Bultos o hinchazón, especialmente si es indoloro y sin fiebre u otros signos de infección.



**3** Pérdida de peso inexplicable, fiebre, tos persistente, dificultad para respirar, sudoración por la noche.



**4** Cambios en el ojo: pupila blanca, aparición de estrabismo, pérdida visual, moretones o hinchazón alrededor de los ojos.



**5** Aumento de volumen abdominal.



**6** Dolores de cabeza, sobre todo si es persistente o severo, vómitos por las mañanas y empeoramiento a través de los días.



**7** Dolor en las extremidades o de huesos, hinchazón sin traumas ni signos de infección.



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA, DIVISIÓN PREVENCIÓN Y CONTROL, DE ENFERMEDADES, DEPTO. MANEJO INTEGRAL DE CÁNCER Y OTROS TUMORES

## ANEXO 4. Conductas a seguir Médico General y de Servicios de Urgencia

<b>Ante la consulta de un niño por:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sangramiento no explicado, en uno o más sitios.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Palidez intensa sin causa explicable.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fiebre sobre 38,5° C, asociado a uno o ambos síntomas previos.</li> </ul>
<b>Sospechar:</b>
<b>LEUCEMIA AGUDA</b>
<b>Conducta:</b>
Solicitar Hemograma.
Si hemograma presenta: anemia (con o sin sangrado) y/o neutropenia y/o trombocitopenia. Leucopenia o leucocitosis con presencia de células inmaduras.
<b>Conducta:</b>
1. Hospitalizar <b>de urgencia</b> .
2. Régimen cocido.
3. Evitar procedimientos invasivos.
4. Hidratación EV con suero alcalinizante sin K, 3000 cc/m <sup>2</sup> 24 hrs, asegurando diuresis de 100 cc/m <sup>2</sup> /hora.
5. Alopurinol 10 mg/kg cada 8 horas oral.
6. Solicitar exámenes de laboratorio de ejecución urgente (hemograma, VHS, función renal, hepática, electrolitos plasmáticos, calcemia, fosfemia y LDH, hemocultivos (2) y urocultivo); además imágenes (Rx. Tórax).
7. Iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro ej :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amikacina 15 miligramos por k. de peso por día EV asociado con</li> <li>- Cefalosporina de tercera generación 150 mg/kg/día ev asociado con</li> <li>- Cloxacilina 200 mg/kg/día ev</li> </ul>
Si hay un foco infeccioso determinado, agregar antibióticos según probables gérmenes involucrados.
8. Informar a padres y paciente (según su edad) de hipótesis diagnóstica.
9. Coordinar con centro especializado para el estudio y tratamiento de leucemia aguda.
<b>Considerar si corresponde:</b>
<b>Apoyo Transfusional:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantener recuento plaquetario sobre 20.000 x mm<sup>3</sup>.</li> <li>- Mantener Hb sobre 7,5 gr, siempre que no exista leucocitosis &gt;100.000/ mm<sup>3</sup></li> </ul>

## REFERENCIAS

---

- 1 International Incidence of Childhood Cancer, Vol II.IARC Scientific Publications N° 144. Lyon: IARC 1998
- 2 Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincot W & Wilkins. 4th edition. 2002.
- 3 Pinkerton R, Plowman P, Pieters R. Pediatric Oncology. Arnold. 3rd edition. 2004.
- 4 Treatment of Acute Leukemias. Chin-Hon Pui. Humana Press Inc.2003
- 5 Provan D, Chrisholm M, Duncombe A, Singer C, & Smith A 1998, "Emergencias Hematológicas," in Oxford Handbook of Clinical Haematology, Provan D et al., eds., Oxford University Press, Oxford, pp. 409-442.
- 6 National Cancer Guidance Steering Group. 2005, Guidance for Commissioning Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers The Research Evidence, NICE, London.
- 7 Cancer BACUP. Your feelings. www.cancerbacup.org [cancerBACUP 2005]. 2005. Cox, I., Banks, E., Bynish, K., Brown, A., & et al 2005, Referral guidelines for suspected cancer Clinical Guideline, National Institute for Health and Clinical excellence, London, 27.
- 8 Manual para el equipo de salud de Atención Primaria "Cuando sospechar Cáncer en el menor y como derivar". Norma General Técnica N° 79.Res Ex N° 609 del 13 de Octubre del 2005 .ISBN 956-7711-35-6 .MINSAL .www.recronicas.cl
- 9 NHS National Institute of Health and Clinical Excellence. National Cancer Guidance Steering Group. 2005. *Referral Guidelines for Suspected Cancer* [60, Appendix 1] *The Research Evidence*, NICE, London. [www.nice.org.uk/CG027quickrefguide](http://www.nice.org.uk/CG027quickrefguide)
- 10 Norma General Técnica aprobada por Decreto N° 58/2008. Diario oficial 19 Mayo 2008.
- 11 Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol.2005; 23: 6306-6315
- 12 Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995; 9:1783-1786
- 13 Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. J Clin Oncol. 2008; 26:1496-503
- 14 Biondi A, Cimino G, Pieters R, et al.: Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood 2000;96(1): 24-33
- 15 Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in children. www.cancer.gov/cancertopics.
- 16 Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, et al. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleucocytosis. Cancer 1999; 85: 368.
- 17 Childhood and adolescent acute leukemia. Pui C, Schrappe M, Ribeiro R, Niemeyer C.American Society of Hematology. Hematology 2004:118-145
- 18 Cuidados de enfermería para el niño con Cáncer. Res Exenta del 31 Enero del 2005.ISBN 956-7711-40-2.
- 19 NGT NGT N° 25 para la manipulación de medicamentos antineoplásicos. Res Exenta N° 562 del 19 de Febrero de 1998.
- 20 Obesity in Pediatric ALL Survivors: A Meta-Analysis Pediatrics 2014;133:e704; originally published online February 17, 2014; DOI: 10.1542/peds.2013-3332.

- 
- 21 Avramis V, Sencer S, Periclou, A Sather H, Brostrom B, Cohen L et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a Children's Cancer Group Study. *Blood*. 2002; 99: 1986-94.
  - 22 Silverman L, Gelber R, Young M, et al: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 85:1395-1404, 1999, CrossRefMedline.
  - 23 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* 95:3310-3322, 2000 Abstract/FREE Full Text.
  - 24 Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al: Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 87:154-165, 2002 [Abstract/FREE Full Text](#).
  - 25 Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, et al.: Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia* 1999; 13(12): 2053-8.
  - 26 Wheeler KA, Richards SM, Bailey CC, et al: Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: Results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood* 96:2412-2418, 2000 Abstract/FREE Full Text.
  - 27 Place of HSCT in treatment of childhood AML. Review. Klingebiel T, Reinhardt D, Bader P. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42:S7-S9.
  - 28 Management of acute promyelocytic leukaemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. Sanz M, Grinwade D, Talman N et al. *Blood* 2009;113:1875-1891.
  - 29 Nacional Cancer Guidance Steering Group 2005. Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Haematological Cancers. The Research Evidence. NICE. London.
  - 30 ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2007;18, (Suppl 2):ii51-ii52.
  - 31 Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, on behalf the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2007; 370: 342-350.
  - 32 Walker, I., Makarski, J., Stevens, A., & Meyer, R. 2004, *Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib Practice Guideline Report # 6-15*.
  - 33 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408-2412.
  - 34 Andolina J, Neudorf S and Corey S. How I treat childhood CML. *Blood*. 2012;119(8):1821-1830.
  - 35 González-Vicent, Molina B, Andi6n M, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation using haploidentical donor vs. unrelated cord blood donor in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol*. 2011; 87(1): 46-53.
  - 36 Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children Cwynarski K, Roberts I, Iacobelli S, Biezen A, et al. for the Paediatric an Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2003;102:1224-1231.
  - 37 Freifeld AG, Kaul DR. Infection in the patient with cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 36.

- 
- 38 Sideras K, Hallemeier CL, Loprinzi CL. Oral complications. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013:chap 43.
  - 39 Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. *Rev Chil Infectol* vol 22 supl 2, 2005 y 2008.
  - 40 Guías Clínicas de TPH. Sociedad Chilena de Pediatría 2005.
  - 41 Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:3830-42.
  - 42 Jacobson P, Donovan K, Vadaparampil S, et al Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity- Based Interventions for Cancer- Related Fatigue. *Health Psychol*, 2007 November, 26(6):660-667.
  - 43 Guerrero J., Contreras J., Rehabilitación Funcional en el paciente Oncológico, Líneas de acción y actividades fisioterapéuticas general. Tomado de la página Web de la Revista de Medicina septiembre 2013 <http://www.as.com/>  
[http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/chapters/chapter\\_12.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/chapters/chapter_12.pdf)
  - 45 Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud, OMS 2010.
  - 46 Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. OMS/OPS. 2007.
  - 47 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition and Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective Washington DC, USA. 2007.
  - 48 Harms DO, Janka-Schaub GE: Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): Long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 14:2234-2239, 2000 CrossRefMedline.
  - 49 Long term follow up of survivors of childhood cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [www.sign.ac.uk/guideline76](http://www.sign.ac.uk/guideline76). 2004.
  - 50 Espy KA, Moore IM, Kaufmann PM, et al.: Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Journal of Pediatric Psychology* 200; 126(1): 1-9.
  - 51 Norma General Técnica N° 32. Resolución Exenta N°129 del Dpto. de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud con fecha 18 de Enero de 1999. ISBN 956-7711-39-9.
  - 52 Programa de Cáncer del Niño, Protocolos de estudio y tratamiento de Leucemia Linfoblástica aguda, Leucemia Mieloblástica aguda, Leucemia Mieloide Crónica. Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud, 2005, Depto. Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores, Actualización 2014.
  - 53 Decreto N° 166 del 24 de Marzo del 2000. Dpto de Asesoría Jurídica. Ministerio de Salud.