MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC

Actualización
2017

DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE LA LEUCEMIA AGUDA EN PEDIATRÍA EN PRIMER Y SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: SS-061-08

CSG
CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

IMSS

ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIF Nacional

PEMEX

Avenida Paseo de la Reforma No. 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc,
C. P. 06600, México, Ciudad de México.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud**, "Derechos Reservados". Ley Federal del Derecho de Autor.

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.
Debe ser citado como: **Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención.**

Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; **2017** [fecha de consulta]. Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-061-08/ER.pdf

Actualización: **parcial**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA, VALIDACIÓN Y REVISIÓN 2017

COORDINACIÓN				
Dr. Rogelio Paredes Aguilera	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Jefe de servicio	Consejo Mexicano de Hematología, A.C. (CMH) Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (AMEH)
Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén	Pediatría	CENETEC	Coordinadora de guías de práctica clínica	Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, A.C. (CMCP)
AUTORÍA				
Dr. Luis Juárez Villegas	Oncología pediátrica	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe de Servicio	Consejo Mexicano de Oncología Pediátrica Asociación Mexicana de Oncohematología Pediátrica (AMOHP)
Dr. Rogelio Paredes Aguilera	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Jefe de Servicio	CMH AMEH
Dra. Martha Gabriela Tavera Rodríguez	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Adscrita al Servicio de Hematología	CMH AMEH
Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye	Hematología pediátrica	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE	Adscrita al Servicio de Hematología	CMH AMEH.
Dra. Alma Edith Benito Reséndiz	Oncología pediátrica	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE	Adscrita al Servicio de Oncología	Consejo Mexicano de Oncología Pediátrica AMOHP)
Dra. Norma López Santiago	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Adscrita al Servicio de Hematología	CMH AMEH
Dra. Analli Elideth Cruz Carrasco	Oncología Pediátrica	Hospital Regional Alta Especialidad Ixtapaluca	Adscrita al Servicio de Oncología	Consejo Mexicano de Oncología Pediátrica AMOHP
Dra. Angélica Cecilia Monsiváis Orozco	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Adscrita al Servicio de Hematología	CMH AMEH
Dra.Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén	Pediatría	CENETEC	Coordinadora de guías de práctica clínica	CMCP
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Guía de Práctica Clínica				
Dra. María de los Ángeles del Campo Martínez	Hematología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría	Adscrita al Servicio de Oncología	CMH AMEH
Dra. Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda	Hematología pediátrica	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE	Adscrita al Servicio de Hematología	CMH AMEH
REVISIÓN				

AUTORÍA VERSIÓN 2008

Paredes-Aguilera R, López-Santiago N, González-Pedroza ML, Monsiváis-Orozco AC, Taboada-Meza EC.

Índice

1. Aspectos Generales 5
1.1. Metodología 5
1.1.1. Clasificación 5
1.2. Actualización del año 2008 al 2017 6
1.3. Introducción 7
1.4. Justificación 8
1.5. Objetivos 9
1.6. Preguntas clínicas 10
2. Evidencias y Recomendaciones 11
2.1. Prevención 12
2.2. Diagnóstico 15
2.3. Clasificación de las leucemias agudas 20
2.4. Factores pronósticos 21
2.5. Urgencias hemato-oncológicas 23
2.5.1. Síndrome de lisis tumoral 23
2.5.2. Compresión medular 25
2.5.3. ANEMIA 25
2.5.4. Trombocitopenia 26
2.5.5. Hiperlecucocitosis y leucoestasis 27
2.5.6. Fiebre y neutropenia 28
2.5.7. Síndrome de vena cava superior 30
2.5.8. Coagulación intravascular diseminada 30
3. Anexos 32
3.1. Diagramas de flujo 32
3.1.1. Algoritmos 32
3.1.2. Cuadros o figuras 33
3.2. Listado de Recursos 36
3.2.1. Tabla de Medicamentos 36
3.3. Protocolo de Búsqueda 38
3.4. Escalas de Gradación 39
3.5. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave 40
4. Glosario 41
5. Bibliografía 43
6. Agradecimientos 44
7. Comité Académico 45
8. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador 46
9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica 47

1. Aspectos Generales

1.1. Metodología

1.1.1. *Clasificación*

CATÁLOGO MAESTRO: SS-061-08	
Profesionales de la salud	1.43 Pediatra, 1.20 Hematólogo pediatra, 1.37 Oncólogo pediatra
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C-91 Leucemia linfoide, C-910 LAL, C-92 Leucemia mieloide, C-920 Leucemia mieloide Aguda. De acuerdo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Décima revisión,
Categoría de GPC	3.1.1. Primer nivel de atención y 3.1.2. segundo nivel de atención 3.2. Consejería en relación a los factores de riesgo 3.3. Evaluación 3.5 Diagnóstico 3.6. Tratamiento 3.5. Pronóstico
Usuarios potenciales	4.3 Departamente de salud pública 4.4 Dietistas 4.5 Enfermeras generales 4.7 Estudiantes 4.14 Médicos familiares 4.13 Médicos generales 4.25 Proveedores de servicios de salud 4.20 Patologos 4.24 Pediatras 4.12 Médicos especialistas 4.6 Enfermeras especializadas
Tipo de organización desarrolladora	Secretaria de Salud Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE Instituto Nacional de Pediatría Hospital Infantil de México Federíco Gómez Hospital Regional Alta Especialidad Ixtapaluca
Población blanco	Mujeres y hombres menores de 18años de edad
Fuente de financiamiento / Patrocinador	ISSSTE Sector Salud Gobierno Federal Instituto de Salud del Estado de México
Intervenciones y actividades consideradas	Consejería y educación para el paciente Consejería y educación para el médico de contacto primario Historia clínica completa (interrogatorio y exploración física) Estudios de laboratorio y gabinete (BH, QS, ES, Acido úrico, DHL, Rx. de tórax y huesos largos) Referencia a médicos especialistas Aspirado de médula ósea Biopsia de médula ósea Clasificación morfológica, citogenética y por inmunofenotipo
Impacto esperado en salud	• Informar sobre los factores de riesgo para desarrollar leucemia aguda • Incremento en la tasa de diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia • Referencia oportuna
Metodología[1]	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: <mes/año> Número de fuentes documentales utilizadas: 22, en un periódo de 2000 al 2017, número total de las fuentes utilizadas en la actualización, del periodo al periodo: 22, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 4. Revisiones sistemáticas: 3. Estudios observacionales:14 Otras fuentes seleccionadas: 1
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. <Institución> Validación de la GPC por pares clinicos: Dra. María de los Ángeles del Campo Martínez, INP. Dra. Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda ISSSTE
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2017. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

[1] *Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la integración de esta guía se puede consultar la siguiente liga: http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/herramientas_desarrollo_GPC.html.*

1.2. Actualización del año 2008 al 2017

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título** de la guía:

    a. Título desactualizado: **Diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención**

    b. Título actualizado: **Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención**

2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:

    - **Promoción de la salud**
    - **Prevención**
    - **Diagnóstico**
    - **Pronóstico**

1.3. Introducción

La leucemia aguda (LA) es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y la segunda causa de muerte más común en menores de 15 años de edad, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la LA y otras neoplasias tienen una frecuencia cinco veces mayor en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas.

La LA, se define como una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que presentan una proliferación y crecimiento incontrolado de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna. (Ching Hong Pui, 2012)

La leucemia aguda linfoblástica (LAL), es una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que presentan una proliferación y crecimiento incontrolado de células linfoides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna. (Ching Hong Pui, 2012)

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) se define como una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras, que presentan una proliferación y crecimiento incontrolado de células mieloides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse dando lugar a una clona maligna. (Ching Hong Pui, 2012).

Las asociaciones causales epidemiológicas o clínicas confirmadas solo explican menos del 10% de todos los casos de leucemia, dejando al menos el 90% de los casos sin algún mecanismo etiológico especifico que lo explique. (Buffer P, 2005)

1.4. Justificación

En la República Mexicana solo dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México y existe muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas en los estados del interior de la república.

El censo de población nacional de 2015 reveló una población de 119 millones de habitantes, de los cuales 27% eran niños menores de 15 años de edad; la incidencia anual de cáncer en la infancia en el año 2012 fue de 156.9 casos/millón/año, con una edad media de 4.9 años al diagnóstico; la incidencia anual de leucemia es 43 casos/millón/año y representa el 31% de todos los cánceres ocurridos entre los niños menores de 15 años de edad; de los niños diagnosticados con leucemia, 79% son de tipo LA, seguidos de la LMA y otros tipos de leucemia. (Rivera Luna, 2014)

Algunos de los obstáculos más importantes que deben superarse en México para mejorar la tasa de curación en pacientes con LA son: la falta de conocimiento de los médicos de primer contacto sobre la enfermedad, saturación de los servicios de salud, comunicación inadecuada entre los tres niveles de atención médica, falta de centros médicos especializados, búsqueda tardía de atención médica; también problemas geográficos, culturales, de comunicación, un número insuficiente de hematólogos y oncólogos pediátras y de enfermeras capacitadas en el tratamiento del niño con cáncer; así como la falta de uniformidad en el acceso a estudios de inmunofenotipo, citogenética y moleculares para la clasificación adecuada, la complejidad de los tratamientos y el incumplimiento de las indicaciones médicas que generan abandono. Todo lo antes mencionado, se refleja en fracasos terapéuticos y pérdidas de vida que justifican establecer acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna que mejoren el pronóstico de los niños que padecen LA.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **primer y segundo niveles** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Identificar de forma oportuna los signos y síntomas de leucemia aguda**
- **Realizar las intervenciones adecuadas para llegar oportunamente al diagnóstico**
- **Refererir al paciente de forma temprana al médico especialista**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1.- ¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de leucemia aguda en población pediátrica?

2.- ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes de leucemia aguda en niños?

3.- ¿Cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para el abordaje inicial en niños con sospecha de leucemia aguda?

4.- ¿Cómo se elabora el diagnóstico de certeza de leucemia aguda en población pediátrica?

5.- ¿Cómo se clasifican las leucemias agudas de acuerdo al sistema Morfología-Inmunofenotipo-Citogenética (MIC)?

6.- ¿Cuáles son los factores pronósticos de la leucemia aguda en la población pediátrica?

7.- ¿Cuáles son los factores pronósticos de la leucemia aguda linfoblástica en la población pediátrica?

8.- ¿Cómo se realiza la detección y el tratamiento inicial de las urgencias hematooncológicas más frecuentes de las leucemias agudas en niños?

2. Evidencias y Recomendaciones

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **SIGN.**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia E

Recomendación R

Punto de buena práctica ✓

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	**MUY BAJA** ⊕OOO **GRADE** *Delahaye S, 2003*

2.1. Prevención

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de Leucemia Aguda?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Estudios como el de Mole en 1990 y el de Doll en 1997, han evaluado el riesgo de exposición diagnóstica a rayos X con el desarrollo de leucemia infantil; sugiriendo un mayor riesgo cuando la exposición es durante el embarazo y en la infancia temprana, siendo dependiente de la dosis.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005* *Belson M, 2007*
E	La exposición a campos electromagnéticos es un factor de riesgo aún controvertido para el desarrollo de leucemias.	**3** **SIGN** *Baker P, 2007*
R	Se recomienda evitar la exposición a rayos X durante el embarazo y en la infancia.	**D** **SIGN** *Buffler P, 2005* *Belson M, 2007*
E	En los estudios de Savitz Chen en 1990 y el de Van Steensel Moll en 1985, reportan que las ocupaciones laborales de los padres que con más frecuencia se han relacionado con el desarrollo de leucemia infantil son: pintores, maquinistas y trabajadores de fábrica (metales, textiles y farmacéuticas) sin embargo ningún estudio ha sido contundente.	**3** **SIGN** *Belson M, 2007*
R	Se debe realizar una historia clínica completa para evaluar a cada paciente con sospecha diagnóstica de LA, recabando de forma detallada: los antecedentes laborales de los padres, situación socioeconómica y factores ambientales; a fin de identificar posibles factores de riesgo de forma correcta.	**C** **SIGN** *Belson M, 2007*
E	En estudios realizados por el Children´s Cancer Group (CCG por sus siglas en inglés) se ha demostrado que la exposición a hidrocarburos y pesticidas en el periodo prenatal y postnatal, se relacionan con un incremento en el riesgo de desarrollar LA.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005*
E	Los hidrocarburos relacionados con incremento en el riesgo de LA son los contaminantes derivados de los motores, como el dióxido de carbono y el benceno, con un OR 1.39 (IC 95% 1.03 a 1.88). Otras formas de exposición al benceno es por medio de las pinturas, plásticos y pegamentos.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005*
R	Se recomienda a la población en general, principalmente a las embarazadas, que eviten o disminuyan la exposición a pinturas, acrílicos, solventes y pesticidas.	**D** **SIGN** *Buffler P, 2005*

E	Los pesticidas de uso comercial y profesional se han asociado a un riesgo elevado para desarrollar LA. Los niños de madres con exposición prenatal a insecticidas y fungicidas de jardín tienen un OR 2.8 (IC 95% 1.4 a 5.7) para desarrollar LA.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005*
R	Se debe trabajar en políticas nacionales efectivas para controlar la contaminación ambiental y el uso de sustancias peligrosas.	**D** **SIGN** *Buffler P, 2005*
E	En el metaanálisis realizado por Boffetta en el 2000, sobre la relación entre el tabaquismo parental y el riesgo de los hijos de padecer LA, no han sido consistente, aunque se ha observado la relación directa con la exposición al benceno derivado del humo del tabaco.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005*
E	El CCG demostró en un estudio el incremento del riesgo de padecer LAM en la infancia, es 10 veces mayor en los hijos de madres que consumieron marihuana durante el embarazo.	**3** **SIGN** *Buffler P, 2005*
R	Las mujeres que desean embarazarse o que están gestando deben evitar el consumo de marihuana y tabaco y la población infantil evitar la exposición al humo del tabaco.	**D** **SIGN** *Buffler P, 2005*
E	Las enfermedades genéticas como: la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia, el síndrome de Down, el síndrome de Shwachman-Diamond y la neurofibromatosis se han relacionado con un riesgo alto de desarrollar LA. Estas enfermedades se caracterizan por defectos en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), aneuploidia o mutaciones genéticas.	**3** **SIGN** *Belson M, 2007*
E	Los niños con síndrome de Down tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar LA comparado con niños sin síndrome de Down.	**4** **SIGN** *Zwaan C, 2008*
R	Todo niño con síndrome de Down debe ser valorado al nacimiento, a los 6 meses de edad y 1 vez al año durante los primeros 6 años de vida por tener mayor riesgo de desarrollar LA.	**D** **SIGN** *Zwaan C, 2008*
R	Se sugiere dar seguimiento estrecho a los pacientes identificados con enfermedades genéticas que se asocian con mayor riesgo de padecer LA, a fin de detectar y referir oportunamente con el subespecialista.	**C** **SIGN** *Belson M, 2007*
E	En el estudio realizado por Dockerty en el 2001, se observó que los niños que nacieron de madres y padres mayores de 40 años de edad tuvieron un Riesgo Relativo (RR) de 1.97 y 1.45 respectivamente de desarrollar leucemia.	**3** **SIGN** *Belson M, 2007*

E	En la revisión realizada por O´Connor y Boneva en el 2007, sugiere a las infecciones como un factor de riesgo para el desarrollo de leucemia. Por otro lado, se ha sugerido que cierta exposición microbiológica durante la infancia puede actuar de forma protectora contra el desarrollo de LA.	**3** **SIGN** *O'Connor S, 2007*
E	No se ha encontrado ninguna asociación entre la aplicación de vacunas o enfermedades exantemáticas de la infancia con el riesgo de desarrollo de leucemia infantil.	**3** **SIGN** *McArthur A, 2008*
E	Estudios como el de Severson en 1989; han sugerido que las enfermedades alérgicas tienen un rol protector en contra de las neoplasias, por una mayor capacidad del sistema inmune para identificar y destruir células que sufren mutaciones malignas.	**3** **SIGN** *Buffer P, 2005*
R	Se deben aplicar todas las vacunas de acuerdo a la Cartilla Nacional de Vacunación vigente.	***D*** ***SIGN*** *McArthur A, 2008*
E	El consumo de carotenoides, provitamina A y antioxidantes durante el embarazo tienen un papel protector sobre el desarrollo de leucemia en niños.	***3*** ***SIGN*** *Buffer, 2005*
E	En el metaanálisis realizado por Kwan, en el 2004; se demostró que la lactancia materna tiene un efecto protector cuando se mantiene durante el primer año de vida.	***3*** ***SIGN*** *Kwan M, 2004*
R	Se debe fomentar la lactancia materna durante el primer año de vida.	**D** **SIGN** *Kwan M , 2004*
E	En el metaanálisis realizado por Lyngsie en el 2003 que incluyó 8 estudios de 1962 al 2002, con una muestra de 10 282 niños con leucemia, encontró que los niños con más de 4000 g al nacer, tienen mayor riesgo de padecer LA en la infancia por la exposición a niveles altos de factores de crecimiento in útero.	**3** **SIGN** *Lyngsie L, 2003*
R	Se recomienda mantener una dieta sana, que incluya todos los grupos de alimentos, con un bajo consumo de grasas procesadas, durante la infancia y el embarazo.	**D** **SIGN** *Buffler P, 2005*
✓	Llevar un adecuado seguimiento y control del niño sano, de acuerdo a las guias práctica clínica.	**Punto de buena práctica**

2.2. Diagnóstico

¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes de Leucemia Aguda?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La presentación de signos y síntomas tienen un tiempo de evolución corto, con un intervalo aproximado de cuatro a seis semanas.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*

E	A la exploración física y estudios de laboratorio se identifican:
	• Síndrome anémico:
	  ○ Presencia de palidez y síntomas de hipoxia (fatiga, irritabilidad, astenia, adinamia, cefalea, somnolencia)
	• Síndrome infeccioso:
	  ○ Manifestado por fiebre inexplicable o procesos infecciosos persistentes o recurrentes, secundarios a neutropenia
	• Síndrome purpúrico:
	  ○ Aparición de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia o sangrado secundario a trombocitopenia y a coagulación intravascular diseminada (CID) en casos de LAM
	• Síndrome Infiltrativo:
	  ○ Manifestado por dolor óseo o articular, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia e infiltración a piel, retrorbitaria, parótidas, encías y testículos; formación de tumores sólidos (cloromas), masa mediastinal
	• Síndrome de alteraciones metabólicas:
	  ○ Presencia de síndrome de Lisis Tumoral (SLT)
		4
		SIGN
		Paredes R, 2008

R	Se debe realizar un interrogatorio y exploración física cuidadosa, buscando intencionalmente los cinco síndromes característicos.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
✓	La presencia de síntomas y signos se relaciona con el grado de las citopenias por la falla medular y de infiltración extramedular.	**Punto de buena práctica**

E	En LAL las manifestaciones de infiltración mas frecuente son: • Hepatomegalia 68% • Esplenomegalia 63% • Linfadenopatía 50% • Masa mediastinal en LAL estirpe T 25% • Dolor óseo 23% • Infiltración a testículo 3%	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	Se debe realizar exploración testicular buscando induración o crecimiento.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	La infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico en LAL de precursores de células B es < 5% y en LAL estirpe T y B madura es del 10 al 15%.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	La presentación clínica de infiltración a SNC puede ser asintomática o en casos avanzados presentar: cefalea, náuseas, vómitos, letargo, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema, parálisis del 3°,4°, 6° y 7° par craneal e incremento de presión intracraneana.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	Se recomienda realizar una exploración neurológica completa en la evaluación inicial.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	En la LAM, la manifestación de infiltración más frecuente es el sarcoma granulocítico (SG) o cloroma del 2 al 14%. Puede involucrar hueso, periostio, tejido blando, ganglios linfáticos o piel; algunas de sus localizaciones frecuentes son órbitas y senos paranasales.	**D** **SIGN** *Rivera R, 2007*
E	En la LAM con componente monocítico (M4-M5), es frecuente la infiltración extramedular a encías, hígado, bazo, SNC y piel. La infiltración a encías en M5 es del 67%, en M4 18.5% y en M1 y M2 del 3.7%.	**D** **SIGN** Rivera R, 2007
E	La hemorragia grave vinculada con CID puede surgir en cualquier tipo de LAM, pero es particularmente común en LAM M3 y M5. La hemorragia intracraneal es la complicación hemorrágica más frecuente en pacientes con LAM M3.	**D** **SIGN** *Rivera R, 2007*
R	La presencia de cloroma retrorbitario o paraespinal sugiere la variedad LAM M2.	**D** **SIGN** *Rivera R. 2007*

¿Cuáles son los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para el abordaje inicial en niños con sospecha de leucemia aguda?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Al momento del diagnóstico el 95% de los pacientes tienen anormalidades en la biometría hemática (BH) como: • Recuento de leucocitos (mm^3): ○ < 10 000 en 53% ○ 10 000 a 49 000 en 30% ○ > 50 000 en 17% • Hemoglobina (g/dl): ○ < 7 en 43% ○ 7 a 11 en 45% ○ > 11 en 12% • Recuento de plaquetas (mm^3): ○ < 20 000 en 28% ○ 20 000 a 99 000 en 47%. ○ > 100 000 en 25%	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	Los estudios para complementar el diagnóstico y descartar urgencia oncológica son: • Biometría hemática • Frotis de sangre periférica • Electrolitos séricos • Ácido úrico • Pruebas de función hepática • Deshidrogenasa láctica • Pruebas de coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno, dímero D) • Líquido Cefalorraquídeo (LCR) • Ultrasonido testicular • Radiografía de tórax anteroposterior (AP) y lateral • Radiografía de huesos largos	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	La evaluación de pacientes con sospecha de LA debe incluir: • Biometría hematica completa con frotis de sangre periférica • Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico) • Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio) • Pruebas de función hepática con deshidrogenasa láctica • Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y proteína C reactiva)	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*

E	En pacientes con signos y síntomas neurológicos y sospecha de infiltración a SNC debe realizarse Imagen de Resonancia Magnética (IRM) o Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo; en busca de cloroma, SG u otras complicaciones.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	El análisis del LCR en pacientes con punción lumbar no traumática se clasifica en tres grupos de acuerdo al número de células en el citológico y la presencia de blastos: • SNC1: Sin blastos • SNC2: < 5 células y blastos positivos • SNC3: >5 células y blastos positivos	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	En todo paciente recién diagnosticado con LA debe realizarse una punción lumbar por el especialista para el análisis citológico y la búsqueda de blastos en el LCR, ya que existe la posibilidad de infiltración a SNC asintomática.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	Los pacientes con LA y con datos de coagulopatía tienen alto riesgo de presentar hemorragia intracraneal.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	Se debe realizar TAC de cráneo en pacientes con cefalea intensa, persistente o deterioro neurológico súbito para descartar complicaciones.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	La radiografía de tórax puede revelar la presencia de masa en mediastino anterior en 30% a 50% de los pacientes con LAL de estirpe T.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	Debe realizarse una radiografía AP y lateral de tórax en todos los pacientes con LA al diagnóstico.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*
E	Las radiografías de huesos largos pueden mostrar lesiones óseas inespecíficas en etapas tempranas de la enfermedad, adelgazamiento de las corticales o retraso en la edad ósea. En etapas avanzadas se pueden encontrar bandas radiolúcidas metafisiarias, reacción perióstica múltiple, lesiones osteolíticas yuxtaarticulares y fracturas patológicas.	**4** **SIGN** *Paredes R, 2008*
R	En pacientes con dolor óseo persistente e inexplicable se debe realizar radiografía de huesos largos; en caso de lesiones sospechosas de leucemia se debe realizar aspirado de médula ósea.	**D** **SIGN** *Paredes R, 2008*

¿Cómo se elabora el diagnóstico de certeza de leucemia aguda?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El diagnóstico de certeza de LA se realiza con el aspirado de médula ósea y se confirma con la presencia de más del 20% de blastos en LAM o más del 30% de blastos en LAL.	**3** **SIGN** *Yeoh A, 2013*
E	Una vez que se conoce el diagnóstico de leucemia, se debe obtener muestra de médula ósea para el análisis citogenético, inmunofenotípico y estudios de genética molecular.	**3** **SIGN** *Yeoh A, 2013*
R	El diagnóstico de certeza de LA se realiza con el aspirado de médula ósea con: • >20 % de mieloblastos para leucemia mielode aguda (LMA) • >30 % de linfoblastos para leucemia linfoblástica aguda (LLA)	**C** **SIGN** *Yeoh A, 2013*
E	Indicaciones de aspirado de médula ósea (AMO): • Fiebre de origen desconocido • Anemia inexplicable con índices de glóbulos rojos normales • Bicitopenia o pancitopenia • Morfología anormal en frotis de sangre periférica • Lesiones óseas inexplicables en las imágenes radiológicas • Hepatoesplenomegalia en estudio • Estadificación de neoplasia • Evaluación de la respuesta a tratamiento y seguimiento	**2++** **SIGN** *Lee H, 2008*
R	Se debe realizar AMO con la presencia de alguna de las indicaciones señaladas.	**C** **SIGN** *Lee H, 2008*
E	Sitio anatómico para la aspiración y biopsia de médula ósea: • Espina ilíaca posterosuperior • Cresta ilíaca anterior en pacientes inmóviles • Cara medial de tibia en menores de un año • Esternal, se reserva para casos especiales	**2++** **SIGN** *Lee H, 2008*
✓	Se recomienda realizar AMO con el paciente sedado.	**Punto de buena práctica**
E	Se deben realizar los siguientes estudios: • Tinción de Wright para establecer clasificación morfológica de la leucemia • Inmunofenotipo utilizando anticuerpos monoclonales para identificar estirpe y grado de diferenciación • Citogenética con cariotipo, FISH, RT-PCR.	**2++** **SIGN** *Yeoh A, 2013*

E	En los pacientes con LAL, la médula ósea se clasifica en: • M1 < 5% de blastos • M2 5 a 25% de blastos • M3 > 25% de blastos	**2++** **SIGN** *Yeoh A, 2013*
✓	El AMO debe ser realizado por una persona experimentada, en la institución donde recibirá su tratamiento.	**Punto de buena práctica**

2.3. Clasificación de las leucemias agudas

¿Cómo se clasifican las leucemias agudas de acuerdo al sistema Morfología-Inmunofenotipo-Citogenética (MIC)?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO

E	La LA debe clasificarse por: morfología, inmunofenotipo y citogenética, lo que se conoce como sistema MIC.
	• Clasificación Morfológica:
	  ○ Franco-Americano-Británica (FAB) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
	• Clasificación por Inmunofenotipo:
	  ○ Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de las leucemias (EGIL)
	• Clasificación Citogenética.
	  ○ Se establece por alteraciones numéricas y alteraciones estructurales.
		4
		SIGN
		Bain B, 1998

E	La clasificación citogenética incluye lo siguiente: Alteraciones numéricas • Hiperdiploidía >46 cromosomas (>50 buen pronóstico) • Hipodiploidía <46 cromosomas (mal pronóstico) • Diploide 46 cromosomas Alteraciones estructurales • *t(12;21)* se asocian a una buena respuesta al tratamiento • *t(1;19)* tienen un pronóstico intermedio • *t(9;22)* mal pronóstico • *t(4;11)* mal pronóstico	**4** **SIGN** *Bain B, 1998*

R	Siempre se debe clasificar la LA por morfología, inmunofenotipo y citogenética (MIC) **(Cuadro 1, 2 y 3)**	**D** **SIGN** *Bain B, 1998*
E	El inmunofenotipo se define por los marcadores del citoplasma que permiten establecer a que estirpe celular pertenecen: • CD79a corresponde a estirpe B • CD3 corresponde a estirpe T • Mieloperoxidasa (MPO) citoplásmica corresponde a estirpe mieloide Por su parte los marcadores de superficie permiten establecer el grado de maduración de la célula leucémica.	**4** **SIGN** *Bain B, 1998*
R	Se debe clasificar adecuadamente cada tipo de LA, ya que de ello depende el tipo de tratamiento y pronóstico.	**D** **SIGN** *Bain B, 1998*

2.4. Factores pronósticos

¿Cuáles son los factores pronósticos de leucemia aguda mieloide?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La importancia pronóstica en LAM, depende de la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída medido por técnicas de PCR o citometría de flujo.	**4** **SIGN** *Pui CH, 2004*
R	La identificación de factores de riesgo favorables deberá asociarse a un tratamiento estandar con quimioterapia. Si, por el contrario se identifican factores de pronóstico desfavorable, una vez obtenida la remisión, deberá considerarse consolidación con TCPH	**D** **SIGN** *Pui CH, 2004*
E	Pronóstico favorable: • LAM con la *t(15; 17) (q22; q12-21)* • LAM con la *inv (16) (p13q22)* o *t(16;16) (p13; q22)* • LAM con *t(8; 21) (q22; q22)* • LAM con *t(9; 11) (p22; q23)* • LAM en niños con síndrome de Down	**4** **SIGN** *Pui CH, 2004*

E	Pronóstico intermedio o indefinido: • Leucemia megacarioblástica aguda • LAM con otras anomalías cromosómicas no aleatorias • LAM con cariotipo normal • Mutaciones de FLT3 / duplicaciones en tándem internas • Amplificación MLL • La expresión de los transportadores ABC • La sobreexpresión del sitio-1 de integración del virus ecotrópico (EVI-1)	**4** **SIGN** *Pui CH, 2004*
E	Pronóstico desfavorable: • LAM con monosomía 7 o *-7q* • LAM con *t(6; 9) (p23; q34)* • LAM con cariotipo complejo • LAM que evoluciona de un síndrome mielodisplásico • LAM persistente después de dos ciclos de quimioterapia intensiva • LAM secundarias a tratamiento previo	**4** **SIGN** *Pui CH, 2004*
R	Se debe identificar la LAM promielocítica lo más pronto posible, ya que es indispensable iniciar terapia de soporte y tratamiento específico con ácido transretinóico (ATRA), aún cuando no se tenga confirmado el diagnóstico por citogenética y estudios moleculares, para disminuir riesgo de complicaciones hemorrágicas fatales.	**D** **SIGN** *Pui CH, 2004*

¿Cuáles son los factores pronósticos de leucemia aguda linfoblástica en la población pediátrica?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Los factores de riesgo se identifican al diagnóstico y durante el tratamiento inicial.	**4** **SIGN** *Pui Ch, 2009*
E	Se asocia a pronóstico favorable de LAL: • Respuesta a esteroides los primeros 7 días de tratamiento con blastos en sangre periférica < 1000 /mm^3 o < 20% de blastos en médula ósea • Medula ósea en M2 o M1 al día 14 de inducción a la remisión	**4** **SIGN** *Pui Ch, 2009*

E	Se asocia a pronóstico desfavorable de LAL: • Médula ósea en M3 al día 28	**4** **SIGN** *Pui Ch, 2009*
R	Existen factores propios del paciente y características clínicas y biológicas de la enfermedad que determinan el riesgo de recaída, pronóstico y tratamiento. **(Cuadro 4)**	**D** **SIGN** *Pui Ch, 2009*
✓	La enfermedad extramedular en SNC, masa mediastinal o testículo traducen una enfermedad avanzada y un pronóstico desfavorable	**Punto de buena práctica**
E	La detección de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo o técnicas moleculares al día 28 < 0.01 o indetectable es un factor pronóstico favorable. Si la EMR, es > 0.01 al día 28 indica una mala respuesta al tratamiento.	**4** **SIGN** *Pui Ch, 2009*
R	El riesgo inicial se puede modificar de acuerdo a la respuesta al tratamiento (respuesta a esteroide, médula ósea al día 14 y EMR) a un pronóstico desfavorable.	**D** **SIGN** *Pui Ch, 2009*

2.5. Urgencias hemato-oncológicas

¿Cómo se realiza la detección y el tratamiento inicial de las urgencias hemato-oncológicas más frecuentes de las leucemias agudas en niños?

2.5.1. *Síndrome de lisis tumoral*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) se define como la serie de alteraciones metabólicas secundarias a la liberación abrupta de los componentes celulares después de la destrucción de células tumorales. Se observa con más frecuencia en las neoplasias hematológicas, principalmente: LAL , linfoma de Burkit y otros linfomas, enfermedad de Hodgkin; y con menor frecuencia en la LAM y en tumores sólidos.	**3** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
R	En todo paciente con neoplasia hematológica debe investigarse la presencia de SLT, particularmente en pacientes con leucemia y linfomas que se presenten con grandes cargas tumorales.	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*

E	La liberación de ácidos nucléicos, proteínas y electrólitos intracelulares pueden producir: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. **(Cuadro 6)**	**3** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
E	El ácido úrico, la relación calcio/fósforo y las xantinas pueden formar cristales que se depositan en el túbulo renal y dañarlo.	**3** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
R	En pacientes con hiperuricemia se recomienda iniciar alopurinol a dosis de 100 mg/m^{2}sc/dosis cada 8 horas, vía oral, ajustado a la función renal (dosis máxima 800 mg/día).	**C** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
E	Iniciar con líquidos intravenosos a 3000 ml/m^{2}sc/día, monitoreando de manera estrecha la función renal y el gasto urinario, evitando el aporte intravenoso de potasio (usar con precaución si la función sistólica está disminuída).	**3** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
R	Se recomienda mantener la hiperhidratación, con soluciones mixtas sin potasio, valorar el uso de diuréticos y mantener el gasto urinario mayor de 100 ml/m^{2}sc/h.	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
R	Si el paciente persiste con oliguria a pesar del tratamiento médico se sugiere valorar el tratamiento sustitutivo renal (diálisis/hemodiálisis).	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
E	Si existen cambios electrocardiográficos secundarios a hipercalemia se debe dar tratamiento con salbutamol inhalado, gluconato de calcio intravenoso, dextrosa e insulina, resinas de intercambio iónico y considerar la diálisis si la hipercalemia es refractaria a dichos tratamientos.	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
R	Si el paciente presenta alguna alteración metabólica en la evaluación inicial, se recomienda la determinación cada 4 a 6 horas de niveles séricos de ácido úrico, potasio, fósforo, calcio y creatinina hasta que el riesgo de lisis tumoral se haya limitado.	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
E	El uso cauteloso de diuréticos puede ser de utilidad siempre y cuando no haya uropatía obstructiva, ni hipovolemia.	**3** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
E	La alcalinización urinaria es recomendada como tratamiento habitual de SLT, sin embargo, un pH urinario mayor de 7.5 puede conducir a la precipitación de cristales de xantina en los túbulos renales, llevando al paciente a uropatía obstructiva.	***4*** **SIGN** *Coiffier B, 2008*

R	Se debe valorar el uso uso de bicarbonato, para mantener un pH urinario entre 7 y 7.5, para disminuir el riesgo de precipitación de cristales de xantina y fosfato de calcio en los túbulos renales.	**D** **SIGN** *Coiffier B, 2008*
✓	Se recomienda trasladar al paciente en forma urgente y coordinada con la unidad médica acreditada dónde pueda realizarse el tratamiento multidisciplinario.	**Punto de buena práctica**

2.5.2. *Compresión medular*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La compresión medular es una urgencia médica que puede resultar en daño neurológico permanente, usualmente se relaciona con la presencia de tumores sólidos; como forma de presentación de la leucemia es sumamente rara.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	El dolor lumbar, es el primer síntoma en un 95% de los casos, generalmente precediendo a otros síntomas aproximadamente dos meses.	***4*** **SIGN** *McCurdy M, 2012*
E	La IRM es el estándar de oro para el diagnóstico (sensibilidad 93%, especificidad 97% y valor predictivo positivo del 95%). La TAC con mielografia es una alternativa viable cuando la IRM no esta disponible.	***4*** **SIGN** *McCurdy M, 2012*
R	El tratamiento debe ser instalado a la brevedad, para evitar el daño neurológico permanente, con esteroides a dosis altas y también se ha considerado la radioterapia.	**D** **SIGN** *McCurdy M, 2012*
✓	Se sugiere referir de forma inmediata a estos pacientes a unidades capacitadas para establecer diagnóstico definitivo, y evitar retrasos en el tratamiento.	**Punto de buena práctica**

2.5.3. *ANEMIA*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La anemia se define como una reducción en la concentración de hemoglobina, hematocrito o número de eritrocitos/mm^3, en LA es resultado de la infiltración de la médula ósea por células malignas.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*

E	El nivel de Hb menor de 7 g/dl es una indicación para transfusión.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	Los concentrados eritrocitarios se transfunden en infusión de 10 a 20 ml/kg/dosis en 2 a 4 horas, con lo que se eleva el nivel de Hb en 2 a 3 g/dl.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	En pacientes con anemia grave y prolongada, hemoglobina (Hb) menor de 5 g/dl o con síntomas de insuficiencia cardiaca, se debe transfundir en infusiones de 3 ml/kg/dosis.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
R	Al paciente con anemia se le debe mantener con aporte de oxígeno suplementario y monitorización clínica durante la transfusión sanguínea.	**D** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
✓	En pacientes con Hb menor de 10 g/dl pero mayor de 7 g/dl se sugiere transfundirse con concentrados eritrocitarios en caso de sintomatología clínica o previo a procedimientos.	**Punto de buena práctica**

2.5.4. *Trombocitopenia*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La trombocitopenia, se define como el conteo de plaquetas en sangre periférica menor a 100 000/mm^3, en leucemia aguda es el resultado de infiltración a la médula ósea.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	La transfusión de plaquetas es una de las bases del tratamiento de los pacientes oncológicos con trombocitopenia o datos de hemorragia.	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
R	El uso de esteroides para el tratamiento de trombocitopenia en estudio debe evitarse hasta que el paciente haya sido valorado por un oncólogo o hematólogo pediatra, ya que una sola dosis puede causar la remisión de una enfermedad hemato-oncológica.	***D*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	La dosis recomendada por transfusión de concentrado plaquetario es de 0.1 a 0.2 U/kg o 4 U/m^{2}sc/dosis y de aféresis plaquetaria en niños con superficie corporal menor 0.5 m^2 media unidad/dosis, y en niños mayores de 0.5m^{2}sc una unidad/dosis; en niños menores de 10 kilos cacular a 10 ml/kg/dosis.	**D** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*

R	Los concentrados plaquetarios utilizados deben ser radiados, filtrados, desleucocitados y con serologías negativas.	**D** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	Transfundir concentrados o aféresis plaquetaria de forma profiláctica en: • Paciente estable y con cuenta de plaquetas menores de 10 000/mm^3 • Paciente con factores de riesgo y con cuenta de plaquetas menor de 20 000/mm^3 • En caso de procedimientos menores, con cuenta plaquetaria menor de 50 000/mm^3 • En caso de procedimientos mayores, con cuenta plaquetaria menor a 100 000/mm^3 • En LAM promielocitica en inducción y con cuenta plaquetaria menor a 20 000/mm^3 • Pacientes con anomalías en la coagulación y con cuenta plaquetaria menor de 20 000/mm^3	***4*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
R	Se deben transfundir concentrados o aféresis plaquetaria de forma terapeútica en: • Pacientes con sangrado menor (gingivorragia, epistaxis) y con cuenta plaquetaria menor de 20 000/mm^3 • Paciente con sangrado mayor (SNC, hemoptisis, gastrointestinal, urinario) y con cuenta plaquetaria menor 100 000/ mm^3 • En LAM promielocitica en inducción y con cuenta plaquetaria menor 50 000/ mm^3 • Pacientes con hiperleucocitosis y con cuenta plaquetaria menor de 20 000/ mm^3 • Pacientes con anomalías en la coagulación y con cuenta plaquetaria menor de 50 000/ mm^3	***D*** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*

2.5.5. *Hiperlecucocitosis y leucoestasis*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La hiperleucocitosis es el conteo leucocitario > 100 000/ml, causada por proliferación de células leucémicas, es más frecuente en LAM y LAL de estirpe T.	***4*** **SIGN** *Lewis M, 2011*
E	La hiperleucocitosis se debe a una proliferación rápida de blastos que conduce a una alta carga tumoral y a la alteración en la adhesión de las células hematopoyéticas normales.	***4*** **SIGN** *Röllig C, 2015*

R	Se debe realizar una BH y determinar los niveles séricos de deshidrogesa láctica, ya que su elevación se ha relacionado con el riesgo de complicaciones.	***D*** **SIGN** *Röllig C, 2015*

E	Los signos y síntomas asociados con hiperleucocitosis se deben a la leucoestasis de las células leucémicas manifestandose en:
	• Síntomas respiratorios:
	  ○ Disnea, taquipnea, hipoxia, dificultad respiratoria
	• Síntomas neurológicos:
	  ○ Déficits focales, cefalea, confusión, delirium, ataxia, infartos cerebrales
	• Síntomas cardiacos:
	  ○ Isquemia miocárdica, edema pulmonar
	• Síntomas oculares:
	  ○ Papiledema
	• Síntomas genitourinarios:
	  Falla renal aguda, priapismo
		4
		SIGN
		Prusakowki M, 2014

R	Se recomienda el inicio de soluciones de hiperhidratación para lograr la reducción de la cuenta leucocitaria, control de alteraciones metabólicas y disminuir el riesgo de sangrado.	**D** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	La leucoferesis es un procedimiento para reducir la cuenta leucocitaria, aunque su indicación es controvertida.	**4** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	En los pacientes menores de 12 kg en los que la leucoféresis está contraindicada, puede realizarse una exanguinotransfusión parcial.	**4** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
✓	En pacientes con hiperleucocitosis y síntomas de leucoestasis se debe referir al paciente a unidades de tercer nivel de forma inmediata para su manejo.	**Punto de buena práctica**

2.5.6. *Fiebre y neutropenia*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La fiebre se presenta en > 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. La fiebre, considerada como temperatura > 38.3 °C en forma aleatoria o 38 °C de más de una hora de duración en forma continua,	***4*** **SIGN** *Lewis M, 2011*

	en presencia de neutropenia, con cuenta de neutrófilos absolutos < 500/mm^3.	
E	Los patógenos infecciosos en pacientes neutropénicos pueden ser muy diversos incluyendo bacterias, hongos y virus.	***4*** **SIGN** *Lewis M, 2011*
E	El estudio inicial de paciente con neutropenia y fiebre incluye: • BH completa • Pruebas de función renal y hepática • Química sanguínea • Electrolitos séricos • Examen general de orina y urocultivo • Reactantes de fase aguda: procalcitonina, proteina C reactiva y velocidad de sedimentación globular • Hemocultivos (central si el paciente cuenta con catéter o dos hemocultivos periféricos si no cuenta con catéter) • Radiografía en caso de hipoxia, taquipnea o datos clínicos que sugieran infección de vías respiratorias	**4** **SIGN** *Lewis M, 2011*
R	Se debe realizar el abordaje en un tiempo corto, ya que el inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro en los primeros 30 minutos se ha relacionado con disminución de la mortalidad asociada a infecciones. La monoterapia empírica recomendada incluye cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o piperacilina-tazobactam.	**D** **SIGN** *Lewis M, 2011*
E	La vancomicina no forma parte del régimen inicial de tratamiento.	**D** **SIGN** *Lewis M, 2011*
R	Solo en los pacientes con datos clínicos de sepsis grave, sin foco infeccioso aparente, con fiebre y neutropenia debe considerarse la adición de vancomicina y un aminoglucósido al tratamiento.	**D** **SIGN** *Lewis M, 2011*
✓	Todo paciente con leucemia tiene riesgo de presentar fiebre y neutropenia antes y durante su tratamiento.	**Punto de buena práctica**

2.5.7. *Síndrome de vena cava superior*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El síndrome de vena cava superior resulta de la compresión de la vena cava superior, impidiendo el adecuado retorno vascular proveniente de la cabeza, del cuello y de las extremidades superiores; en niños las causas malignas más comunes son los linfomas y las leucemias.	**4** **SIGN** *Prusakowski M, 2014*
E	Las manifestaciones iniciales son edema facial, venas superficiales en tórax, tos, sibilancias, disnea y estridor, los cuales pueden exacerbarse en posición supina.	**4** **SIGN** *Prusakowski M, 2014*
R	En pacientes con sospecha de LA y datos de compresión de vena cava superior debe realizarse radiografía de tórax en dos posiciones (AP y lateral), BH completa y electrolitos séricos.	**D** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
E	El diagnóstico se realiza con tomografía, aunque se debe indicar con cautela ya que puede relacionarse a mayor riesgo de compresión de la vía aérea.	**4** **SIGN** *Lewis M, 2011*
E	La toracocentesis puede ser terapeútica y diagnóstica, sin embargo, no se considera como parte del abordaje de estudio en estos pacientes.	**4** **SIGN** *Prusakowki M, 2014*
R	El tratamiento inicial debe incluir elevación de la cabecera de la cama, mantener al niño en calma, oxígeno suplementario, posición libremente escogida y ocasionalmente uso de diuréticos.	**D** **SIGN** *Prusakowski M, 2014*

2.5.8. *Coagulación intravascular diseminada*

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La Coagulación intravascular diseminada (CID), es un proceso secundario a la activación de la cascada de la coagulación y fibrinolisis de forma simultánea que ocasiona la formación de trombos, hipoperfusión y sangrado, debido al consumo excesivo de plaquetas y factores de la coagulación.	**4** **SIGN** *Choudhr A, 2012*
E	La CID causa complicaciones hemorrágicas y trombóticas, siendo más frecuentes las de tipo hemorrágicas en el paciente con neoplasias hematológicas.	**4** **SIGN** *Franchini M, 2010*

E	Las manifestaciones de la CID son: • Petequias • Equimosis • Sangrado mucocutáneo • Sangrado del SNC • Hemorragia pulmonar • Hemorragia gastrointestinal • Pérdidas sanguíneas excesivas en sitios de trauma	**4** **SIGN** *Choudhr A, 2012*

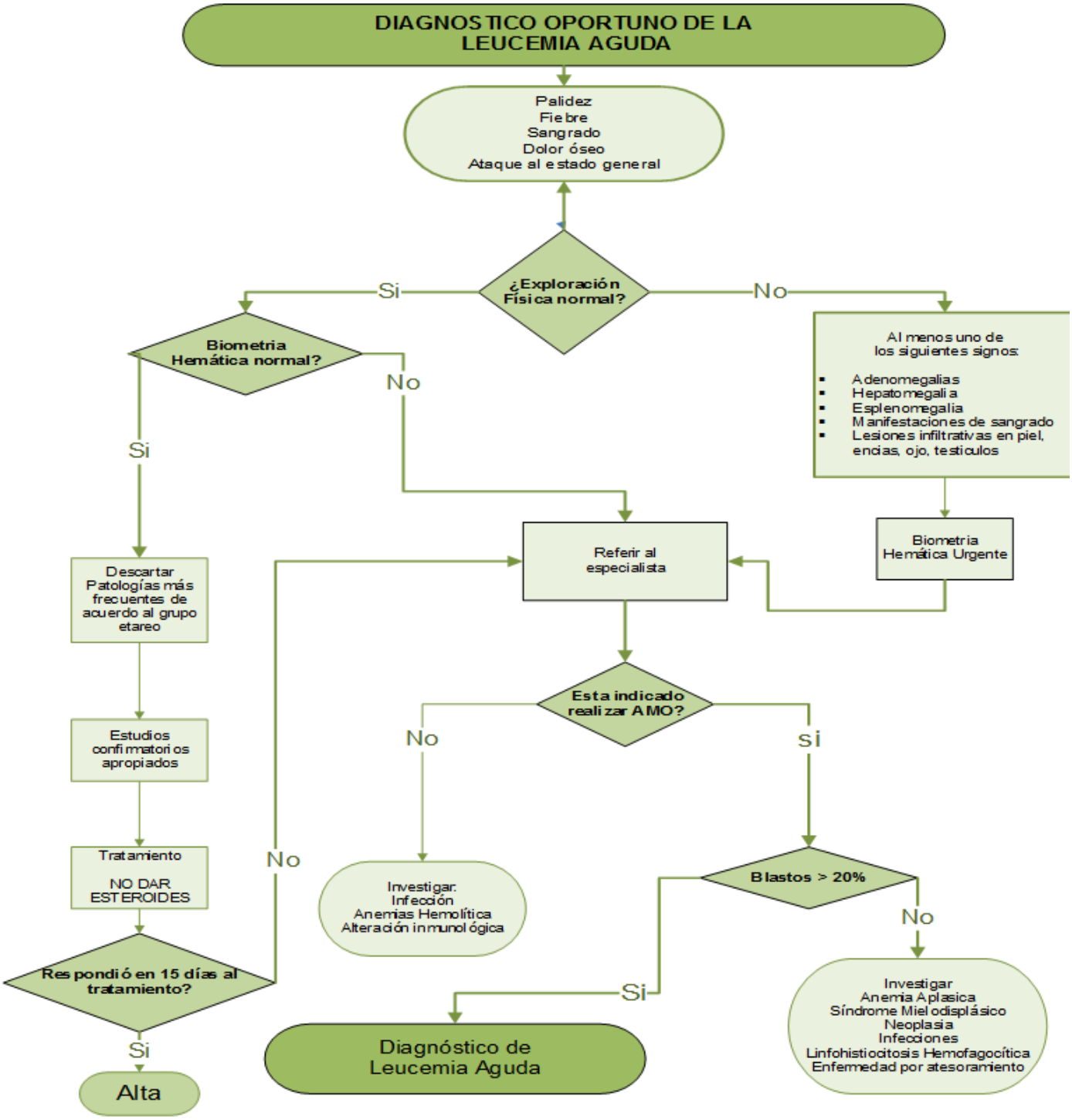
E	El diagnóstico de la CID se establece con la presencia de:
	• Trombocitopenia
	• Prolongación del:
	  ○ Tiempo de protrombina (TP)
	  ○ Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)
	  ○ Tiempo de trombina (TT)
	• Niveles disminuidos de fibrinógeno
	• Incremento de los productos de degradadación del fibrinógeno-fibrina, como el dimero D (DD)
		4
		SIGN
		Choudhr A, 2012

R	Se debe solicitar BH, TP, TTP, fibrinógeno y DD en los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia, en particular ante la sospecha de LAM subtipo M3, M4 y M5 y repetir cada 6 horas hasta la resolución de la coagulopatía en caso de presentarse.	**D** **SIGN** *Choudhr A, 2012*
E	La LAM M3 es una urgencia hematológica, debido al riesgo de progresión y complicaciones hemorrágicas mortales. El soporte transfusional y tratamiento con ATRA contrarrestan la coagulopatía.	**D** **SIGN** *Choudhr A, 2012*
R	Para disminuir el riesgo de sangrado y muerte temprana por hemorragia se debe mantener una cifra plaquetaria > 20 000/ml en pacientes sin sangrado y > 50 000/ml en pacientes con sangrado activo.	**D** **SIGN** *Franchini M, 2010*
R	Se recomienda mantener niveles de fibrinógeno > 100 mg/dl mediante el uso de plasma fresco congelado, concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados.	**D** **SIGN** *Franchini M, 2010*

3. Anexos

3.1. Diagramas de flujo

3.1.1. *Algoritmos*



3.1.2. *Cuadros o figuras*

CUADRO 1. Clasificación MIC

SISTEMA MIC (Morfológico, Inmunológico, Citogenética)									
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA									
Grupo MIC	**FAB**	**Marcador Inmunológico**							**Cariotipo**
		CD2		**CD7**	**CD10**	**CD19**	**TdT**	**Ig *k/ l***	
LAL Pro-B (LAL de precursores B o B temprana)	L1,L2				+	+			t(4;11) t(9;22)
LAL Común	L1, L2				+	+			6q- del(12p) t(9;22)
LAL Pre-B	L1				+	+	+		t(1;19) t(9;22)
LAL células B madura	L3				+/-	+		+	t(2;8) t(8;14) t(8;22)
LAL de precursores T	L1,L2	+		+					del(9p)
LAL – T madura	L1,L2	+		+					6q-
LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE									
Grupo MIC	**FAB**	**Marcador Inmunológico**							**Cariotipo**
		CD13	**CD14**	**CD33**	**CD41**	**GlyA**	**MPO**	**HLADR**	
M1	M1	+	-	+	-	-	+	+	t(9;22)(q34;q11)
M2	M2	+	-	+	-	-	+	+	t(8;21)(q22;q22)
M3	M3	+	-	+	-	-	+	-	t(15;17)(q22;q12)
	M3v	+	-	+	-	-	+	-	
M4	M4	+	+	+	-	-	+	+	t(16:16)
	M4 Eo	+	+	+	-	-	+	+	inv(16)(q23)
M5	M5	+	+	+	-	-	+	+	del(11,q23)
M6	M6	+	-	+	-	+	+	+	
M7	M7	-	-	+/-	+	-	+/-	+/-	t(1:22)(p13-q13)
M0	M0	-	-	+	-	-	-	+	

Adaptado de: Pizzo Poplack, 7a ed. Cap 19, 20 y 21.
Paredes-Aguilera R, Romer-Guzman L, Lopez-Santiago N, et.al; Flow Cytometric Analysis of Cell-Surface and Intracellular antigens in diagnosis of Acute Leukemia. American Journal of Hematology, 2001; 68: 69-74

CUADRO 2 Clasificación FAB de la Leucemia Aguda Linfoblástica

Clasificación de la FAB LAL			
Tipo	**L1**	**L2**	**L3**
Tamaño del núcleo	Pequeño	Grande	Grande
Patrón nuclear	Regular con cromatina homogénea	Irregular con cromatina heterogénea	Regular con cromatina homogénea
Nucleolo	Pequeño	Prominente	Prominente
Citoplasma	Escaso	Abundante	Abundante, basofilia, vacuolas grandes
Frecuencia	85%	14%	1%

Adaptado de capitulo 2 Frederick, Behm en Chin-Hon, Pui Treatment of acute leukemias, Humana Press, 2003.

CUADRO 3. Clasificación FAB de Leucemia Aguda Mieloide

Clasificación de la FAB LAM	
TIPOS	**DEFINICIÓN**
LAM-M0 Mínimamente diferenciada	No maduración, MPO <3%, con marcadores mieloides por inmunofenotipo
LAM-M1 Mieloblástica sin maduración	Blastos >90% de células no eritroides, MPO >3%
LAM-M2 Mieloblástica con maduración	>10% de células mieloides muestran maduración de promielocitos en adelante, monocitos < 20%
LAM-M3 Promielocítica hipergranular	Las células predominantes son promielocitos hipergranulares
LAM-M3v Promielocítica hipogranular	Las células predominantes son blastos bilobulados con fuerte reactividad a la MPO, aisladas células hipergranulares o con múltiples bastones de Auer.
LAM-M4 Mielomonoblástica	Blastos mielomonocitos, con componente monocítico >20% pero <80%
LAM-M4eo Mielomonoblástica con eosinofilia	Como M4, con eosinófilos anormales >5%
LAM-M5a Monoblástica sin maduración	Monoblastos >80% en médula ósea
LAM-M5b Monoblástica con maduración	Monoblastos y monocitos >80% en médula ósea
LAM-M6 Eritroleucemia	Eritroblastos >50% del total de células nucleares, y >30% de células no eritroides y blastos
LAM-M7 Megacarioblástica	Megacarioblastos demostrados por inmunofenotipo (CD41+, CD61+)

Fuente: FAB (Frances-Americano-Britanico); MPO (Mieloperoxidasa)

CUADRO 4. Factores Pronóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica

Factores pronósticos LAL		
FACTORES	**FAVORABLE**	**DESFAVORABLE**
Edad (años)	1 a 9 años	< 1 año, >10 años
Cuenta de leucocitos	< 50,000	> 50,000
Inmunofenotipo	Precursor células B	Células T o B madura
Genética	Hiperdiploidía >50 Indice DNA >1.16 Triple trisomía 4, 10 y 17 t(12;21)/ETV6-CBFA2	t(9;22)BCR-ABL1 t(4;11)/MLL t(1;19)/TCF3-PBX1
Sistema Nervioso Central (SNC)	SNC 1	SNC 2, 3
Respuesta a la inducción	M0-M1 (<5% de blastos al día 14)	M0-M3 (>25% de Blastos al día 14)
Enfermedad mínima residual (EMR)	< 0.01%	>0.01%

Fuente: Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Sima Jeha, Ching-Hon Pui, 2009.

CUADRO 5. Factores Pronóstico de Leucemia Aguda Mieloide

Factores pronósticos de la LAM		
Factores	**Alto riesgo de recaída**	**Riesgo favorable**
Citogenética	Deleción cromosoma 5q, Monosomía 7 y 5	t(15;17) Inv 16 t(8;21)
Mutaciones en rutas de señalización intracelular	FLT3/ITD	
Respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión	Mala respuesta a la inducción a la remisión	Buena respuesta a la inducción a la remisión

Fuente: Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Sima Jeha, Ching-Hon Pui, 2009.

CUADRO 6. Síndrome de Lisis tumoral

Síndrome de lisis tumoral (Cairo-Bishop)	
Acido Úrico	>8mg/dl o >25% del valor basal
Potasio	>6mEq/L o >25% del valor basal
Fosforo	>6.5mg/dl o >25% del valor basal
Calcio	<7mg/dl o > 25% del valor basal

Fuente: Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Bertrand Coiffie

3.2. Listado de Recursos

3.2.1. *Tabla de Medicamentos*

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento leucemia aguda del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Clave	Princípio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.2503.00 010.000.2503.01	Alopurinol	Oral. Niños: Hiperuricemia secundaria a procesos malignos: 6 a 10 años 300mg/día en tres dosis. Menores de 6 años: 50 mg tres veces al día. Gota 200 a 300 mg al día.	Tableta Cada tableta contiene: Alopurinol 100 mg. Envase con 20 tabletas. Envase con 50 tabletas.	Exantema, náusea, vómito, diarrea, hepatotoxicidad, neuritis periférica, somnolencia, cefalea, agranulocitosis, anemia aplástica.	Los acidificantes de la orina favorecen la formación de cálculos renales. El alcohol, tiacidas y furosemida disminuye su efecto antigotoso. Las xantinas incrementan la teofilina sérica. Con anticoagulantes se potencializa el efecto anticoagulante, y con clorpropamida el efecto hipoglucemiante. Con antineoplásicos se aumenta el potencial para deprimir médula ósea.	Hipersensibilidad al fármaco, lactancia. Precauciones: Cataratas o enfermedad hepática o renal.
010.000.0439.00	Salbutamol	Inhalación. Adultos: Se recomienda diluir 1 ml de la solución (500 µg) en 2-3 ml de solución salina fisiológica para administrar nebulización cada 4-6 horas. La concentración puede aumentarse o disminuirse de acuerdo a los resultados y a la sensibilidad del paciente.	Solución para Nebulizador Cada 100 ml contienen: Sulfato de salbutamol 0.5g Envase con 10 ml.	Náusea, taquicardia, temblores, nerviosismo, intranquilidad y palpitaciones. Además de insomnio, mal sabor de boca, resequedad orofaríngea, dificultad para la micción, aumento o disminución de la presión arterial, raramente anorexia, palidez, dolor torácico.	Interacciona y debe evitarse su uso en pacientes que toman betabloqueadores del tipo propanolol así como inhibidores de la M.A.O.	Hipersensibilidad al fármaco y a las aminas simpaticomiméticas, arritmias cardiacas, insuficiencia coronaria. Precauciones: En hipertiroidismo, diabetes mellitus o cetoacidosis.. No aumentar la dosis señalada pues puede ser causa de trastornos cardiacos.
010.000.3620.00 010.000.3620.01	Gluconato de calcio	Intravenosa. Adultos y niños:	Solución inyectable Cada ampolleta contiene: Gluconato de calcio 1 g equivalente a 0.093 g	Hipercalcemia, bradicardia, depresión del sistema nervioso central, hiporreflexia e hipotonía,	No mezclar con bicarbonato. Con digitálicos aumenta el riesgo de toxicidad. Con warfarina y heparina	Hipersensibilidad al fármaco, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia e

		De acuerdo a las severidad del padecimiento, edad, peso corporal, condición renal y cardiovascular del paciente.	de calcio ionizable. Envase con 50 ampolletas de 10 ml. Envase con 100 ampolletas de 10 ml.	dolor abdominal, hipotensión arterial y colapso vasomotor.	disminuyen su efecto anticoagulante.	hipercalciuria, insuficiencia renal aguda y crónica, cálculos renales.
010.000.3619.00	Bicarbonato de sodio	Intravenosa. Adultos y niños mayores de 2 años: La dosis depende de los valores sanguíneos de CO2, pH y condiciones del paciente. Paro cardiaco: 1 mEq/kg de peso corporal, si el paro continúa, 0.5 mEq/kg de peso corporal cada 10 min.	Solución inyectable al 7.5% Cada ampolleta contiene: Bicarbonato de sodio 0.75 g. Envase con 50 ampolletas de 10 ml. Cada ampolleta con 10 ml contiene: Bicarbonato de sodio 8.9 mEq.	Las dosis excesivas o la administración rápida causan resequedad de boca, sed, cansancio, dolor muscular, pulso irregular, inquietud, distensión abdominal, irritabilidad.	No mezclar con sales de calcio para su administración. Prolonga la duración de efectos de quinidina, anfetaminas, efedrina y seudoefredrina. Aumenta la eliminación renal de las tetraciclinas, en especial de doxiciclina.	No mezclar con sales de calcio, hipocalcemia. Precauciones: Vigilar los valores de pH y CO2., el CO2 total puede estar bajo en la alcalosis respiratoria, la administración de bicarbonato o acetato empeora la alcalosis, anuria, oliguria, hipertensión, edema, hemorragia intracraneana en neonatos y lactantes por aplicación rápida.
010.000.4592.00	Piperacilina–tazobactam	Intravenosa. Adultos y niños mayores de 12 años: 4.0 g-500 mg cada 6-8 horas, mínimo durante 5 días. Niños menores de 50 kg: 80 mg-10 mg/kg de peso corporal cada 6 horas, Hasta 4.0 g-500 mg, mínimo durante 3 días.	Solución inyectable Cada frasco ámpula con polvo contiene: Piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina. Tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam. Envase con frasco ámpula.	Trombocitopenia, nefritis intersticial, eritema multiforme, colitis pseudomembranosa, rash, diarrea, náusea, vómito, cefalea, constipación, insomnio.	Incompatibilidad física con aminoglucósidos por lo cual se tienen que administrar en forma separada. Disminuye la eficacia terapéutica de los aminoglucósidos. Con Probenecid incrementa sus niveles.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Hipocalemia, insuficiencia renal, alergia a las cefalosporinas.
010.000.4251.00	Vancomicina	Intravenosa. Adultos: 15 mg/kg de peso corporal/día; dividir la dosis cada 12 horas. Niños: 10 – 15 mg/kg de peso corporal/día; dividir la dosis cada 12 horas	Solución inyectable Cada frasco ámpula con polvo contiene: Clorhidrato de vancomicina equivalente a 500 mg de vancomicina. Envase con un frasco ámpula.	Ototoxicidad, náusea, fiebre, hipersensibilidad, superinfecciones.	Con aminoglucósidos, amfotericina B y cisplatino aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

3.3. Protocolo de Búsqueda

3.4. Escalas de Gradación

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) por sus siglas en ingles.

RED INTERCONTINENTAL DE GUÍAS ESCOCESAS (SIGN)	
Clave de las declaraciones de Evidencia y Grados de Recomendaciones	
NIVELES DE EVIDENCIA	
1 ++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un riesgo muy bajo de sesgo
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ECA con un bajo riesgo de sesgo
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECAs con alto riesgo de sesgo
2 ++	Revisión sistemática de alta calidad de estudios de casos o de cohorte Estudios de casos o controles de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación es causal
2+	Estudios bien realizados de casos o cohorte con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación es causal
2 -	Estudios de cohorte o de control de casos con alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos
4	Opinión de expertos
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
Nota: El grado de recomendación se refiere a la fuerza de la evidencia en la cual se basa la recomendación. Reflejan la importancia clínica de la recomendación.	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA clasificado como 1 ++, y directamente aplicable a la población objetivo; o Un conjunto de pruebas consistentes principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicable a la población objetivo, y demostrar la consistencia global de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2 ++, directamente aplicable a la población objetivo, y demostrar la coherencia general de los resultados; o la evidencia extrapolada de estudios calificados como 1 ++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia incluyendo estudios calificados como 2+, directamente aplicable a la población objetivo y que demuestre la coherencia general de los resultados; o pruebas extrapoladas de estudios calificados como 2 ++
D	Nivel de evidencia 3 ó 4; o la evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
✓	Las mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía

3.5. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-10	C-91 Leucemia linfoide, C-910 LAL, C-92 Leucemia mieloide, C-920 Leucemia mieloide Aguda.		
Código del CMGPC:	SS-061-08		
TÍTULO DE LA GPC			**Calificación de las recomendaciones**
Diagnóstico oportuno de leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención			
POBLACIÓN BLANCO	**USUARIOS DE LA GUÍA**	**NIVEL DE ATENCIÓN**	
Mujeres y hombres menores de 18años de edad	4.3 Departamente de salud pública 4.4 Dietistas 4.5 Enfermeras generales 4.7 Estudiantes 4.14 Médicos familiares 4.13 Médicos generales 4.25 Proveedores de servicios de salud 4.20 Patologos 4.24 Pediatras 4.12 Médicos especialistas 4.6 Enfermeras especializadas	3.1.1. Primer nivel de atención y 3.1.2. segundo nivel de atención	**(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)**
PROMOCIÓN			
Se recomendo evitar la exposición a rayos X durante el embarazo y en la infancia			
PREVENCIÓN			
Se dio seguimiento estrecho a los pacientes identificados con enfermedades genéticas que se asocian con el riesgo de padecer leucemia aguda, para detectar y referir oportunamente con el subespecialista			
DIAGNÓSTICO			
Se realizo historia clínica completa al paciente con sospecha de leucemia aguda, recabando de forma detallada, los antecedentes laborales de los padres, situación socioeconómica y factores ambientales			
Se realizo interrogatorio y exploración física cuidadosa buscando intencionalmente los cinco síndromes característicos: síndrome anémico, síndrome infeccioso, síndrome purpúrico, síndrome Infiltrativo, síndrome de alteraciones metabólicas			
La evaluación del paciente con sospecha de LA incluyó: • Biometría hematica completa con frotis de sangre periférica • Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico) • Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio) • Pruebas de función hepática con deshidrogenasa láctica • Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, procalcitonina y proteína C reactiva)			
Se realizo el diagnóstico de LA con el aspirado de médula ósea			
Al paciente recién diagnosticado con LA se lerealizo punción lumbar por el especialista para el análisis citológico y búsqueda de blastos en LCR, por la posibilidad de infiltración a SNC asintomática			
Se clasifico adecuadamente el tipo de LA, ya que de ello depende el tipo de tratamiento y pronóstico			
En todo paciente con neoplasia hematológica se investigó la presencia de SLT, particularmente en pacientes con leucemia y linfomas que se presentaron con grandes cargas tumorales			
PRONÓSTICO			
Se determinaron los factores pronósticos en cada paciente identificando las características clínicas y biológicas de la enfermedad			
RESULTADOS			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			
Total de recomendaciones no cumplidas (0)			
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)			
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado			
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)			
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)			

4. Glosario

1. **Ácido Desoxirribonucleico (ADN):** ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos conocidos
2. **Anemia de Fanconi:** enfermedad hereditaria rara con un patrón de herencia autosómica recesiva. Un 20% de los pacientes desarrollan cáncer, principalmente leucemia mieloide aguda, y un 90% desarrollan falla medular. Un 60% a 75% de los pacientes tienen defectos congénitos, talla baja, anormalidades en la piel, brazos, cabeza, ojos, riñones y oídos.
3. **Aneuploidía:** alteración en número total de cromosomas.
4. **Bastones de Auer:** inclusiones citoplásmicas en forma de bastón constituidas por gránulos azurófilos alineados en los mieloblastos
5. **Blastos:** células inmaduras de estirpe linfoide o mieloide
6. **Cirugía mayor:** procedimientos invasivos complejos y de mayor riesgo
7. **Cirugía menor:** procedimientos invasivos clínicos de bajo riesgo que no ponen en peligro la vida de corta duración.
8. **Deleción:** anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.
9. **Dímero D:** producto de degradación de la fibrina durante la fibrinólisis, formado por dos fragmentos D de fibrina entrecruzada.
10. **Enfermedad mínima residual:** medición de la enfermedad submicroscópica cuantificada por citometría de flujo multiparamétrica que tiene una sensibilidad de detección de una célula leucémica en 10 000 células normales.
11. **Hibridación fluorescente in situ (FISH):** técnica citogenética de marcaje de cromosomas. Esta técnica permite la rápida determinación de aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones, inversiones, así como la adjudicación de un marcador genético a un cromosoma.
12. **Neurofibromatosis:** trastornos genéticos del sistema nervioso que se transmite de forma autosómica dominante. Existen dos tipos:
    - Tipo 1 (NF1), que provoca cambios en la piel y deformidades en los huesos. Suele comenzar en la infancia. A veces, los síntomas están presentes al nacer.
    - Tipo 2 (NF2), que causa pérdida del oído, zumbidos en los oídos y problemas de equilibrio. Los síntomas suelen comenzar en la adolescencia.
13. **Síndrome de Bloom:** trastorno autosómico recesivo raro caracterizado por una alta frecuencia de rupturas y reordenamientos en los cromosomas de los afectados. Se caracteriza por: telangiectasias, estatura baja, voz aguda, micrognatia, mancha café con leche; alteraciones inmunológicas y predisposición a desarrollar neoplasias como leucemias, linfomas y carcinomas.
14. **Síndrome de Down:** alteración congénita ligada a la triplicación total o parcial del cromosoma 21, que origina alteraciones del neurodesarollo y tienen rasgos físicos característicos como: hipotonía, pliegue único en la palma de la mano, macroglosia, braquicefalia, cardiopatías congénitas, epicanto, clinodactilia, puente nasal deprimido, entre otras.
15. **Síndrome de Shwachman-Diamond:** enfermedad multisistémica autosómica recesiva, caracterizada por insuficiencia pancreática exógena, falla medular y alteraciones esqueléticas.
16. **Cromosoma:** estructuras altamente organizadas, formadas por ADN y proteínas, que contiene la mayor parte de la información genética de un individuo.
17. **Traslocación cromosómica:** desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma.
18. **Inversión cromosómica:** cambio estructural por el cual un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma.
19. **Mutación cromosómica:** alteración en el número de genes o en el orden de estos dentro de los cromosomas.
20. **Sarcoma granulocítico o cloroma:** tumor sólido raro compuesto por células inmaduras granulocíticas.

Abreviaturas:

AP. Antero – posterior
BH. Biometría hemática
SNC. Sistema Nervioso Central.
TP. Tiempo de protrombina.
TTPa. Tiempo de tromboplastina parcial activada.
USG. Ultrasonografía.
Rx. Radiografía.
RTPCR. Reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa
TCPH. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
LCR. Líquido Cefalorraquídeo.
SG. Sarcoma granulocítico
EMR. Enfermedad mínima residual
SLT. Síndrome de lisis tumoral
OR. Razón de momios
RR. Riesgo relativo

5. Bibliografía

1. Choudhry A, T. DeLoughery, Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia, Am. J. Hematol. 87:596–603, 2012.

2. MacArthur A, M.McBride, J. Spinelli, S.Tamaro, R. Gallagher, Risk of Childhood Leukemia Associated with Vaccination, Infection, and Medication Use in Childhood, Am J Epidemiol 2008, Vol. 167, No. 5. 2008;167:598–606.

3. Bain B, Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information, J. Clin Pathol 1998;51:420-4231998

4. Coiffier B, A. Altman, C-H. Puig, A. Younes, Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review, Journal of clinical oncolog, volume 26 number 16 june 1 2008.

5. Pui C-H, M. Schrappe, R. Ribeiro, C. Niemeyer, Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia, American Society of Hematology, 2004

6. Pui C-H, S. Jeha, Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Hematol Oncol Clin N Am 23 (2009) 973–990.

7. Rollig C, G. Ehninger, How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia, BLOOD, 21 MAY 2015 x VOLUME 125, NUMBER 21

8. Zwaan C, D. Reinhardt, J. Hitzeler, Acute Leukemias in Children with Down Syndrome, Pediatr Clin N Am PCL 55 (2008) 53–70

9. Lee H, W. Erber, A. Porwit, M. Tomonaga, L. Peterson, ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports, Blackwell Publishing Ltd, Int. Jnl. Lab. Hem. 2008, 30, 349–364

10. Lyngsie L, T. Westergaard, K. Rostgaard, K. Schmiege, Birth Weight as a Risk Factor for Childhood Leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic Studies, Am J Epidemiol 2003;158:724–73.

11. Belson M, B. Kingsley, A. Holmes, Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review, Environmental Health Perspectives, VOLUME 115 | NUMBER 1 | January 2007

12. Franchini M, M. Minno, A. Coppola, Disseminated Intravascular Coagulation in Hematologic Malignancies, Semin Thromb Hemost 2010;36:388–403.

13. Kwan M, P. Buffer, B. Abrams, V. Kiley, Breastfeeding and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis, Public Health Reports, November–December 2004, Volume 119.

14. Lewis M, A. Wahner, T. Moynihan, Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Treatment, American Cancer Society, Clin 2011;61:287-314.

15. McCurdy M, C. Shanholtz, Oncologic emergencies, Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 7

16. Prusakowki M, D. Cannone, Pediatric Oncologic Emergencies, Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 527–548.

17. Baker P, D. Hoel, Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities, 2007, European Journal of Cancer Care 16, 355–363

18. Buffler P, M. Kwan, P. Reynolds, K. Urayama, Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence, Cancer Investigation, 1:60–75, 2005

19. Paredes R, N. López, E. Taboada, A. Monsivais, M. González, Diagnóstico temprano y oportuno de Leucemia Aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención, CENETEC, 2008.

20. Rivera Luna R, El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista, Comité de Enfermedades Hemato-Oncológicas en Pediatría (CEHOP), 2007.

21. O´Connor S, R. Boneva, Infectious Etiologies of Childhood Leukemia: Plausibility and Challenges to Proof, Environmental Health Perspectives, VOLUME 115 | NUMBER 1 | January 2007

22. Yeoh AE, Tan D, Li CK, Hori H, Tse E, Pui CH, Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology, Lancet Oncol. 2013 November ; 14(12): e508–e523

6. Agradecimientos

Se agradece a las autoridades de **Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de México Federíco Gómez y al Hospital Regional Alta Especialidad Ixtapaluca** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de **Instituto Nacional de Pediatría y del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE** que participó en los procesos de **validación** su valiosa colaboración en esta guía.

7. Comité Académico

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA TECNOLÓGICA EN SALUD (CENETEC)

Dr. Francisco Ramos Gómez	*Director General*
Dr. Jesús Ojino Sosa García	*Director de Integración de GPC*
Dr. Arturo Ramírez Rivera	*Subdirector de GPC*
Dra. Violeta Estrada Espino	*Departamento de validación y normatividad de GPC*
Dr. Cristobal León Oviedo	*Coordinador de guías de medicina interna*
Dr. Oscar Iván Flores Rivera	*Coordinador de guías de medicina interna*
Dra. Mercedes del Pilar Álvarez Goris	*Coordinadora de guías de ginecología y obstetricia*
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	*Coordinador de guías de cirugía*
Dr. Christian Fareli González	*Coordinador de guías de cirugía*
Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambaren	*Coordinadora de guías de pediatría*
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	*Investigación documental*
Dr. Pedro Nieves Hernández	*Subdirector para la gestión de GPC*
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	*Departamento de apoyo científico para GPC*

8. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador

DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. José Narro Robles
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Mtro. Mikel Arriola Peñalosa
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Lic. José Reyes Baeza Terrazas
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Dr. José Antonio González Anaya
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. Jesús Ancer Rodríguez
Secretario del Consejo de Salubridad General

DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica

Dr. José Meljem Moctezuma ***Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud***	Presidente
Dr. Pablo Antonio Kuri Morales ***Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud***	Titular
Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos ***Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad***	Titular
Dr. Gabriel Jaime O´Shea Cuevas ***Comisionado Nacional de Protección Social en Salud***	Titular
Dr. Isidro Ávila Martínez ***Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud***	Titular
Dr. Jesús Ancer Rodríguez ***Secretario del Consejo de Salubridad General***	Titular
General de Brigada M. C. Daniel Gutiérrez Rodríguez ***Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional***	Titular
Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute ***Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México***	Titular
Dr. José de Jesús Arriaga Dávila ***Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social***	Titular
Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses ***Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado***	Titular
Dr. Marco Antonio Navarrete Prida ***Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos***	Titular
Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández ***Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Ricardo Camacho Sanciprián ***Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Onofre Muñoz Hernández ***Comisionado Nacional de Arbitraje Médico***	Titular
Dr. Sebastián García Saisó ***Director General de Calidad y Educación en Salud***	Titular
Dr. Adolfo Martínez Valle ***Director General de Evaluación del Desempeño***	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza ***Director General de Información en Salud***	Titular
Dr. Francisco Ramos Gómez ***Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud***	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Alfredo Gobera Farro ***Secretario de Salud y Coordinador General de Servicios de Salud del Estado de Querétaro***	Titular 2017-2018
MSP. Alejandra Aguirre Crespo ***Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios Estatales de Salud del Estado de Quintana Roo***	Titular 2017-2018
Dr. Rafael Gerardo Arroyo Yabur ***Secretario de Salud de Tabasco***	Titular 2017-2018
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers ***Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México***	Titular
Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso ***Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía***	Titular
Dr. Arturo Perea Martínez ***Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría***	Titular
Lic. José Ignacio Campillo García ***Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.***	Titular
Dr. Ricardo León Bórquez M.C.A. ***Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Francisco Hernández Torres ***Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Carlos Dueñas García ***Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Frausto ***Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud***	Asesor Permanente
Dr. Jesús Ojino Sosa García ***Director de Integración de Guías de Práctica Clínica***	Secretario Técnico