

GUÍA DE MANEJO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA:

ADAPTADADA A LA CIUDAD
DE ASUNCIÓN – PARAGUAY

GUÍA DE MANEJO PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA:

ADAPTADADA A LA CIUDAD
DE ASUNCIÓN – PARAGUAY



GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

COORDINADOR DE LA GUÍA

Prof. Dra. Angélica Samudio. MD. MSc

Especialista en Pediatría, Hemato-Oncóloga Pediátrica.

Magister en Educación Médica Superior por la Universidad Nacional de Asunción.

Profesor Adjunto de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Jefe del Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

EQUIPO DE TRABAJO

Dr. Diego Figueredo. MD, MSc

Especialista en Pediatría.

Hemato-Oncólogo Pediátrico.

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Eva Lezcano. MD

Especialista en Pediatría.

Hemato-Oncóloga Pediátrica.

Jefe del Departamento de Oncología, Instituto de Previsión Social, Asunción.

Dra. María Liz Benitez. MD

Especialista en Pediatría.

Hemato-Oncóloga.

Jefe del Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Niños de Acosta Ñu, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Dra Sol Aponte. MD

Especialista en Pediatría.

Hemato-Oncóloga Pediátrica.

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Dra Jazmin Servin. MD

Especialista en Pediatría.

Hemato-Oncóloga Pediátrica.

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Ana Ayala. PHD

Bioquímica,

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Maria Ofelia Zelada

Bioquímica,

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Lic. Ruth Amelia Bogado

Enfermera,

Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción.

Apoyo Metodológico

Francisco Escobar Aguilón.

Médico.

Magister en Salud Pública (Cali - Colombia).

FICHA CATALOGRÁFICA

616.155 Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, City Cancer Challenge, C/Can

M665g Guía de manejo para leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica: adaptada a la ciudad de Asunción - Paraguay / Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, City Cancer Challenge Eds. Tec. Asunción: MSPyBS, C/Can, 2023.

z p.; a x b cm. ISBN: xx

1. Leucemias linfoblásticas agudas. 2. Guía 3. Paraguay. I. Título. II. City Cancer Challenge, C/Can

La presente publicación es el resultado de un proceso participativo e intersectorial liderado por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

©Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, 2023.

©City Cancer Challenge (C/Can), 2023.

Está autorizada la reproducción y divulgación del contenido de este material a través de cualquier medio, siempre y cuando se cite la fuente:

Edición: 2023

Diseño:

Studio Conrads

Asunción, Paraguay

www.studioconrads.com

AGRADECIMIENTOS

La presente **Guía de manejo para leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica** fue posible gracias a la cooperación técnica y el apoyo de City Cancer Challenge Foundation (C/Can).

Acerca de City Cancer Challenge (C/Can)

C/Can apoya a ciudades de todo el mundo en su labor para mejorar el acceso a una atención oncológica equitativa y de calidad. Desde su lanzamiento en 2017 por la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), C/Can ha desarrollado un nuevo modelo para abordar el acceso a la atención del cáncer que, por primera vez, posiciona a la ciudad como un facilitador clave en la respuesta de los sistemas de salud hacia el cáncer. Más información (<https://citycancerchallenge.org>).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Todos los miembros del grupo desarrollador, así como los colaboradores, realizaron una declaración de conflicto de intereses antes o durante las sesiones para la elaboración de las recomendaciones.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

C/Can: City Cancer Challenge

CPP: Cuidados Paliativos Pediátricos

EMR: Enfermedad mínima residual

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

UICC: Unión Internacional para el Control del Cáncer

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. <i>Objetivo General</i>	16
3.2. <i>Objetivos Específicos</i>	16
4. ALCANCE	16
4.1. <i>Población objetivo de la guía</i>	16
4.2. <i>Usuarios de la guía</i>	17
5. METODOLOGÍA	17
5.1. <i>Proceso de adopción/adaptación</i>	18
5.2. <i>Selección y Evaluación de guías referentes</i>	19
5.3. <i>Formulación de las recomendaciones</i>	23
5.4. <i>Incorporación de comentarios y observaciones de pares externos</i>	24
6. RESUMEN EJECUTIVO: Listado de recomendaciones	25
7. RECOMENDACIONES	32
7.1. <i>Recomendaciones sobre detección temprana</i>	32
- ¿Cuáles son las recomendaciones para detección temprana de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica?	32
- ¿Cuáles con las intervenciones recomendadas sobre factores de riesgo?	33
- Evidencia seleccionada	33
7.2. <i>Recomendaciones sobre diagnóstico</i>	35
- ¿Cuáles son los procedimientos recomendados para el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en población pediátrica?	35
- Evidencia seleccionada	36
7.3. <i>Recomendaciones sobre estratificación del grupo de riesgo y manejo</i>	37
- ¿Cuáles son los procedimientos recomendados para la estratificación del riesgo en LLA pediátrica?	37
- ¿Cuáles son las recomendaciones sobre la Quimioterapia Intratecal?	38
- ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Inducción de la remisión	38

- ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Quimioterapia de Intensificación?	39
- ¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Consolidación?	39
- ¿Cuáles son las recomendaciones para el tratamiento de Reintensificación?	41
- ¿Cuáles son las recomendaciones para el tratamiento de Mantenimiento (101 semanas para niños)?	41
7.4. Recomendaciones sobre seguimiento	41
- ¿Cuál el proceso de seguimiento recomendado en pacientes con diagnóstico de LLA en población pediátrica?	41
- Evidencia seleccionada	43
8. CONSIDERACIONES RESPECTO AL DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR PATOLOGÍA	44
- Recomendación general	45
- Recomendaciones sobre el examen microscópico de la medula ósea	45
- Recomendaciones sobre el inmunofenotipado por citometría de flujo	45
- Recomendaciones sobre el procesado previo de muestras para citometría de flujo	47
- Recomendaciones sobre citometría de flujo en el diagnóstico de LLA	48
- Recomendaciones sobre el índice de ADN	48
- Recomendaciones sobre estudios moleculares de la LLA en pediatría	49
- Recomendaciones sobre estudios de citogenética	50
- Recomendaciones sobre el examen del líquido cefalorraquídeo	50
9. FUNDAMENTOS EN CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS	51
- ¿Cuál es el momento en que el paciente con LLA debe ser derivado a CPP?	52
- ¿Cómo debe estar conformado los equipos de CPP?	53
- ¿Cuál es la recomendación para establecer una comunicación efectiva con el paciente con LLA y su familia?	53
- ¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor agudo en niños?	54
- ¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor neuropático en niños?	56
- ¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor por procedimientos en niños?	57
- ¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor crónico en niños?	59
- ¿Cuál es la recomendación para el manejo de síntomas respiratorios en niños?	60
- ¿Cuál es la recomendación para el manejo de síntomas neurológicos en niños?	62

10. ROL DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DEL NIÑO O NIÑA CON LLA	63
10.1. Aspectos para tener en cuenta en la educación a los padres	64
10.2. Pautas generales de enfermería en la admisión al servicio de quimioterapia	67
11. PLAN DE ACTUALIZACIÓN	69
12. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN	70
13. BIBLIOGRAFÍA	72
ANEXO 01. TABLAS DE ESTRATIFICACION DEL RIESGO	76
ANEXO 02. CONSENSO DE EXPERTOS	82
ANEXO 03. REVISIÓN DE PARES INTERNACIONALES	85
LISTA DE TABLAS	
Tabla 1. Documentos identificados y seleccionados para aplicación del AGREE II	21
Tabla 2. Puntajes AGREE II	22
Tabla 3. Alcance de las guías analizadas	23
Tabla 4. Listado de recomendaciones	25
Tabla 5. Condiciones susceptibles de CPP	52
Tabla 6. Dosis iniciales de morfina para niños de 1 a 12 años	55
Tabla 7. Clasificación del riesgo del niño o niña con diagnóstico de LLA	76
Tabla 8. Clasificación del riesgo de acuerdo con enfermedad mínima residual	76
Tabla 9. Quimioterapia Intratecal (TIT)	77
Tabla 10. Guías para infusión de HDMTX 5.0 g/m ² en 24 horas	77
Tabla 11. Guías para administrar HDMTX en infusión de 4 horas	78
Tabla 12. Tratamiento de mantenimiento: semanas 1 - 20	79
Tabla 13. Tratamiento de mantenimiento: semanas 21 - 28	79
Tabla 14. Tratamiento de mantenimiento: semanas 58 - 101	80

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una proliferación maligna de las células linfoides que se han detenido en etapas tempranas del proceso de diferenciación, las cuales pueden invadir diferentes órganos como la médula ósea, sangre u otros sitios extramedulares¹. Se presenta tanto en adultos como en niños. Si bien su incidencia es variable durante el ciclo de vida, con un pico en la edad infantil entre 1 a 4 años y en la adultez, aunque el 60% de los casos se presentan antes de los 20 años¹.

Entre la población pediátrica, la leucemia es el cáncer más frecuente y corresponde al 25% de los cánceres infantiles^{2,3}, seguido por tumores del sistema nervioso central y linfomas⁴. Dentro de las leucemias pediátricas, la LLA representa el 80% de los casos, seguido por la leucemia mieloide aguda con un 15% y el resto por otros tipos de leucemia⁵.

A nivel mundial, las regiones con mayor incidencia de leucemia dentro de la población de 0 a 14 años son Oceanía con una tasa estandarizada de 56,4 por cada millón, seguido de Canadá con 55,5, sudeste asiático con 52,7 y sur de Europa con 51,1; en contraste, las regiones con menor incidencia, históricamente, han sido África subsahariana y África del norte con tasas estandarizadas de 12,5 y 28,2 por cada millón, respectivamente⁴.

Según datos del observatorio GLOBOCAN, Paraguay tiene una incidencia de 3,7 por cada 100.000 en población pediátrica. Así mismo, se reporta una incidencia de 4,4 en niños, y de 3,0 en niñas⁶.

El pronóstico de la LLA en niños y niñas ha mejorado notablemente en las últimas décadas, debido al desarrollo de nuevos tratamientos y protocolos de quimioterapia que han resultado efectivos, además de la incorporación de estrategias para la caracterización biológica y genética del tipo de leucemia² más el monitoreo de la enfermedad mínima residual⁷. En Estados Unidos, por ejemplo, la supervivencia pasó de un 10% en la década de 1960, a un 90% en los años 2000³. En este sentido, el estudio CONCORD-2, estudio de base poblacional, fue diseñado para determinar la supervivencia global por leucemia pediátrica entre 1995 a 2009, basado en datos de 198 países, en el cual se encontró una importante variabilidad entre diferentes partes del mundo, desde una supervivencia global a 5 años del 10,6% en China, hasta un 86,8% en Austria⁸.

En América Latina, se ha reportado una mortalidad variable según el país analizado. Un estudio reciente de 2020 utilizó datos de la OMS para evaluar las tendencias de mortalidad relacionada con leucemia infantil de 15 países, tomando el rango de tiempo de 2000 a 2017⁹. Se encontró que las mayores tasas estandarizadas de mortalidad en niños fueron en Venezuela con 2,88 por cada 100.000 niños, seguido por Ecuador (2,68), Nicaragua (2,41), México (2,38) y Perú (2,07); del mismo modo, los países con mayor tasa de mortalidad en niñas fueron en Nicaragua con 2,14 por cada 100.000 niñas, seguido de Ecuador (2,09), México (2,05), Panamá (1,94) y Perú (1,74). La tendencia de todos los países ha sido hacia el descenso, principalmente en niños. Referente a Paraguay, la mortalidad en niños fue de 1,53 por cada 100.000 y en niñas de 1,34 por cada 100.000⁹.

2. JUSTIFICACIÓN

En diciembre de 2017 se elaboró un informe por los actores locales, el cual contiene el proceso de evaluación-análisis realizado en Asunción, Paraguay, sobre las consideraciones para la implementación de la iniciativa C/Can y cómo ésta brinda orientación y apoyo a la ciudad. Para el caso de Asunción, 13 grupos de trabajo presentaron los resultados del análisis de situación. Los hallazgos se agruparon en las cuatro áreas temáticas principales, de acuerdo con la estructura del diagnóstico C/Can 2025:

1. Servicios básicos de atención del cáncer.
2. Gestión de los servicios de atención del cáncer.
3. Calidad de la atención del cáncer.
4. Acceso comunitario y atención integrada.

Los principales desafíos identificados y las acciones prioritarias propuestas por el Comité Técnico y aprobadas por el Comité Ejecutivo, relacionadas con la atención de niños y niñas con LLA fueron:

- Falta de informes anatomopatológicos estandarizados.
- Falta de estándares de calidad para el procesamiento de muestras y otros procedimientos.
- Actualizar la lista nacional de medicamentos esenciales contra el cáncer de acuerdo con las directrices de la OMS.
- Falta en el suministro de opioides.
- Fragmentación y segmentación del sistema de salud.
- Deficiencias en la estandarización en la educación y capacitación de los profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y atención del cáncer.
- Ausencia de estandarización y acreditación de los servicios oncológicos.

- Falta de protocolos y guías institucionales de tratamiento.
- El tratamiento inicial de un paciente oncológico no siempre lo decide un grupo multidisciplinar.
- Falta de estrategias para el seguimiento y acompañamiento de las personas durante el proceso de detección, evaluación y tratamiento del cáncer.

El presente documento de Guía de Manejo para Leucemia Linfoblástica Aguda para Población Pediátrica pretende ser una intervención estratégica dirigida a reducir las brechas identificadas en la calidad de la atención de los niños y las niñas con cáncer de la ciudad de Asunción. Reconocimiento que hace parte de un conjunto de soluciones estructurales interconectadas y que están siendo desarrolladas por la iniciativa de C/Can y los actores interesados de la ciudad de Asunción.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

- Elaborar recomendaciones informadas en la evidencia y avalada por consenso de los expertos de la ciudad, en relación con estrategias para el diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento para la leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica de la ciudad de Asunción.

3.2. Objetivos Específicos

- Consensuar recomendaciones sobre el proceso de diagnóstico y estratificación para reducir las barreras de acceso y oportunidad.
- Determinar las intervenciones terapéuticas efectivas y seguras, adaptadas al contexto de la ciudad de Asunción, con el fin de reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y promover el uso eficiente de los recursos del sistema de salud.
- Identificar estrategias de seguimiento para el paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda.

4. ALCANCE

4.1. Población objetivo de la guía

Las recomendaciones elaboradas en la presente guía de manejo están dirigidas a la población pediátrica (0 a 18 años) con sospecha o confirmación de leucemia linfoblástica aguda, adaptadas al contexto y necesidades particulares de la ciudad de Asunción.

4.2. Usuarios de la guía

Se pretende que las recomendaciones planteadas en esta guía sean utilizadas por los actores del sistema de salud cuya toma de decisiones influyan, directa o indirectamente, en los desenlaces de la salud de la población pediátrica con Leucemia Linfoblástica Aguda. En este sentido, la guía va dirigida a:

- Profesionales de la salud que participan en el cuidado del niño y niña, como pediatras, médicos familiares, médicos generales, y en general, todos aquellos que tienen como una de sus responsabilidades iniciar el proceso diagnóstico ante la sospecha de un cáncer tipo LLA.
- Especialistas y subespecialistas en el campo de la oncología pediátrica. Incluye oncólogos pediatras, hemato-oncólogos, así como las especialidades encargadas de la estratificación y/o seguimiento como son los profesionales formados en biología molecular, patología, radiología, o medicina nuclear.
- Profesionales involucrados en el proceso de atención integral como lo son los nutricionistas, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros, y químicos farmacéuticos.
- Profesionales administrativos de las clínicas, hospitales y centros de salud.

5. METODOLOGÍA

En el marco de la iniciativa de C/CAN para el desarrollo de guías de práctica clínica para el manejo de la LLA, se propusieron los siguientes pasos para llevar a cabo el desarrollo del presente documento:

- 1) Designación de un Coordinador para el desarrollo de la guía.
- 2) Creación del Equipo Trabajo, el cual involucró expertos pediatras temáticos en:
 - a. Hemato-Oncología pediátrica;
 - b. Hematología, Citometría de flujo y Biología molecular;
 - c. Cuidados Paliativos Pediátricos;
 - d. Enfermería.
- 3) Invitación a las sociedades científicas locales.
- 4) Identificación de guías de referencia.
- 5) Revisión de documentos actuales y de las guías relevantes.
- 6) Consulta con los pares de la ciudad para validación de la guía en su versión preliminar.
- 7) Consulta internacional de pares externos.
- 8) Aprobación del borrador de la guía por las autoridades locales y nacionales.

En términos generales, la metodología para el proceso de desarrollo de la guía consistió una revisión de la literatura por parte de los expertos temáticos (Grupo

Desarrollador) que permitieron identificar, resumir y consolidar los aspectos clínicos más relevantes relacionados con el manejo de un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda. Los lineamientos estuvieron basados en el documento de elaboración de guías de la Organización Panamericana de la Salud (10), así como en los lineamientos propuestos por la C/Can, los cuales tienen los siguientes elementos para su desarrollo:

- Formación del equipo desarrollador de la guía.
 - Involucramiento de las especialidades médicas relevantes en el cuidado del niño y de la niña con cáncer.
 - Involucramiento de los profesionales de la salud que participan en el proceso de apoyo durante el proceso de atención.
 - Involucramiento de los profesionales relacionados con al área administrativa y gestión clínica de hospitales.
- Proceso de desarrollo de la guía.
 - Elaboración de un documento borrador inicial.
 - Revisión interna de para considerar la factibilidad de implementación.
 - Revisión de la guía basado en una revisión por expertos locales.
 - Revisión de la guía por parte de expertos externos.

5.1. Proceso de adopción/adaptación

Teniendo en cuenta que un proceso de elaboración de novo de una guía de práctica clínica requiere de una importante inyección de recursos financieros, de talento humano y de tiempo considerables, y reconociendo que actualmente existen guías a nivel nacional e internacional relacionadas con la atención de los pacientes con LLA pediátrica, se realizó un proceso de adopción y adaptación de recomendaciones derivadas de guías publicadas a la fecha.

Al utilizar guías y documentos referentes, se logró efectuar un proceso de adaptación (es decir, modificación de la escritura) de tales fuentes, de tal manera que las recomendaciones descritas en el presente documento reflejan un ejercicio juicioso y constructivo que fomenta la atención de la mejor calidad bajo la mejor evidencia disponible, y sobre todo, ajustadas a las necesidades en salud de la población oncológica a la luz de la experticia de los profesionales que participaron en su desarrollo.

Para ello, se parte de los lineamientos brindados por la Organización Panamericana de la Salud sobre elaboración de guías informadas en la evidencia para la región¹⁰, así como orientaciones técnicas dadas por City Cancer Challenge Foundation

en su experiencia de elaboración de guías de manejo en cáncer efectuadas en otras ciudades de Latinoamérica.

5.2. Selección y Evaluación de guías referentes

Para la elaboración de la presente guía, se realizó una revisión (no sistemática, aunque rigurosa) de la literatura, con el objetivo de identificar guías publicadas sobre la atención de pacientes con LLA. Para ellos se definieron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión.
 - Población objetivo menores de 18 años;
 - Publicadas entre 2010 a 2021;
 - Idioma español e inglés.

- Criterios de exclusión.
 - Publicación antes de 2010.
 - Publicación en idiomas diferentes a los señalados.
 - Imposibilidad de acceder al texto completo.

- Palabras clave utilizadas.
 - Guía, guideline, management, leucemia, leukemia, lymphoblastic leukemia,

Complementando este ejercicio de identificación y selección de guías encontradas en la revisión de la literatura, se solicitó al grupo de expertos (Desarrollador de la presente guía), se propusieran documentos tipo guía que utilizan como apoyo a la toma de decisiones clínica. La justificación de complementar la revisión de la literatura fue con el fin de reconocer la práctica diaria habitual de los profesionales de Asunción. De esta manera se da valor al ejercicio habitual de la práctica médica basado en la evidencia y que en el criterio de los profesionales se consideran válidas.

Por otro lado, considerando que en la literatura existen muchas guías publicadas, con diferentes alcances y metodologías de construcción, el grupo canadiense AGREE diseñó un instrumento tipo "listado de chequeo" de 23 ítems, con el propósito de evaluar la calidad y rigurosidad metodológica de cualquier guía (11). Los 23 ítems se agrupan en seis dominios, cada uno examinando dimensiones diferentes del documento en cuestión. Así, se utilizó el instrumento AGREE II para evaluar las guías identificadas como criterio objetivo para su selección como referentes.

Se identificaron 14 documentos derivados de la revisión de literatura y propuestas desde los expertos locales de Asunción:

1. AIEOP-BFM ALL 2017;
2. AALL0232 High Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia;
3. AALL0932 Treatment of Patients with Newly Diagnosed Standard Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) or Localized B-lineage Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy);
4. Treatment of Patients with Newly Diagnosed Standard Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) or Localized B-lineage Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy);
5. AALL1131 A Phase III Randomized Trial for Newly Diagnosed High Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL);
6. ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia;
7. PROTOCOLO Costa Rica LLA 1-16 Tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda en Niños;
8. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia;
9. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020 NCCN;
10. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up;
11. Guía Clínica LEUCEMIA EN PERSONAS MENORES DE 15 AÑOS;
12. Leucemia linfoblástica aguda;
13. Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa;
14. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.

De estos 14 documentos, se seleccionaron cinco documentos para aplicación del instrumento AGREE II. La siguiente tabla describe cuales fueron y la razón de ser excluidos:

Tabla 1. Documentos identificados y seleccionados para aplicación del AGREE II.

Nº	NOMBRE DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	PAÍS / REGIÓN	AÑO	¿Aplica para evaluación con AGREE II?
1	AIEOP-BFM ALL 2017	Protocolo	Alemania	2018	No
2	AALL0232 High Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	Protocolo	Estados Unidos	2013	No
3	AALL0932 Treatment of Patients with Newly Diagnosed Standard Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) or Localized B-lineage Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy)	Protocolo	Estados Unidos	2017	No
4	Treatment of Patients with Newly Diagnosed Standard Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) or Localized B-lineage Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy)	Estudio	Estados Unidos	2017	No
5	AALL1131 A Phase III Randomized Trial for Newly Diagnosed High Risk B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	Protocolo	Estados Unidos	2017	No
6	ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia	Protocolo	Europa	2009	No
7	PROTOCOLO Costa Rica LLA 1-16 Tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda en Niños	Protocolo	Costa Rica	2018	No
8	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	Libro de Texto	Japón	2020	No
9	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020 NCCN	Guía	Estados Unidos	2020	Sí
10	Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Guía	Europa	2016	No
11	Guía Clínica LEUCEMIA EN PERSONAS MENORES DE 15 AÑOS	Guía	Chile	2010	Sí
12	Leucemia linfoblástica aguda	Guía	Argentina	2012	Sí
13	Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa	Guía	Perú	2019	Sí
14	Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.	Guía	Colombia	2013	Sí

Posteriormente, los expertos diligenciaron un instrumento Excel que contenía los 23 ítems de la herramienta AGREE II. La siguiente tabla describe los puntajes obtenidos por cada dominio:

Tabla 2. Puntajes AGREE II.

Domínios AGREE II	NCCN 2020	COLOMBIA 2013	PERU 2019	CHILE 2010	ARGENTINA 2012
Domínio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	91,7%	100,0%	83,3%	88,9%	38,9%
Domínio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	66,7%	100,0%	94,4%	69,4%	36,1%
Domínio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	68,8%	96,9%	94,8%	58,3%	35,4%
Domínio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	83,3%	83,3%	97,2%	75,0%	80,6%
Domínio 5 - APLICABILIDAD	35,4%	97,9%	56,3%	16,7%	35,4%
Domínio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	79,2%	100,0%	70,8%	100,0%	0,0%

NOTA: se genera una semaforización para fines de visualización: Pink es $\geq 60\%$, Lila es 60%-50%, Naranja es $<50\%$).

De acuerdo con lo establecido en el manual de usuario del AGREE II¹¹, se incluyeron las guías para su adopción/adaptación que tuvieron mayor puntaje del dominio 3 y que a su vez tuvieron un alcance de permita completar el de la presente guía. La Tabla 3 muestra de manera general el alcance de las 4 guías analizadas (se excluyó del ejercicio la guía argentina dado sus puntajes bajos en varios dominios):

Con base a la información presentada, la cual fue discutida con el Equipo Desarrollador, se toma la decisión de tomar como guías referente la guía de Perú de 2019¹², la guía de Colombia de 2013¹³ y la guía de la NCCN de 2020¹⁴.

Sin embargo, durante el proceso de adopción y adaptación de las recomendaciones de las guías mencionadas, se hizo evidente que deben complementarse en algunos de los aspectos, ya que algunas guías solo se basaron en un único protocolo de manejo, o lo relacionado con el diagnóstico por patología no se abordaba en profundidad.

Tabla 3. Alcance de las guías analizadas.

NOMBRE GUÍA	Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020 NCCN	Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfóide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes.	Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa
PAÍS (AÑO)	Perú (2019)	Estados Unidos (2020)	Colombia (2013)	Chile (2010)
DETECCIÓN TEMPRANA			X	X
DIAGNÓSTICO		X	X	X
ESTRATIFICACIÓN	X	X	X	X
MANEJO INICIAL	X	X	X	
MANEJO AVANZADO	X	X	X	X
SEGUIMIENTO		X	X	X
PALIACIÓN		X*		X

*Recomendaciones de Cuidados de Soporte.

Es por ello que, además de las guías evaluadas por el AGREE II, se utilizaron las siguientes como complemento:

- Documento del protocolo de tratamiento - iniciativa POLA (pediatric Oncology Latinoamerica).
- Guías para el diagnóstico laboratorial de las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría⁵.

5.3. Formulación de las recomendaciones

El documento de lineamientos de la Organización Panamericana de la Salud establece que la metodología GRADE es una de las más aceptadas, robustas, rigurosas y transparente al momento de formular recomendaciones, ya sean en guías de novo, o en proceso de adopción/adaptación¹⁰.

Basados en esta propuesta, se tomaron las recomendaciones de las guías referentes y se sometieron a evaluación por el grupo desarrollador. En términos generales, se solicitó a los expertos locales de Asunción que, de acuerdo con sus conocimientos y experticia, definieran su recomendación de la guía referente que puede ser aplicada en el contexto sanitario de la ciudad de Asunción sin modificaciones, en cuyo caso se adopta tal recomendación.

Si el grupo de expertos cree que, tal como está escrita la recomendación no se ajusta al contexto de la ciudad de Asunción, se considera que debe ser modificada, ante lo cual, la recomendación se adapta. En este orden de ideas, existirán algunas recomendaciones que no aplican a ningún contexto, por lo cual se rechazan y no harían parte del documento final.

En el presente documento, se adopta el formato de escritura de la metodología GRADE, esto es, cada recomendación comienza generalmente con un “se recomienda...” o “se sugiere...”, determinado de acuerdo con el grado de fuerza de consenso del Equipo Desarrollador. Por tal motivo, se realizó un consenso entre los expertos partícipes del desarrollo de la presente guía, con el objetivo de establecer las recomendaciones. Para tal fin, se utilizó una metodología Delphi modificada (única ronda de votación) para establecer la presencia de consenso y el grado del mismo. Aquellas recomendaciones que no lograsen consenso serían discutidas en mesa de trabajo, pero no fue el caso de este ejercicio.

Con base en lo anterior, aquellas recomendaciones que lograron con consenso fuerte se enuncian como “se recomienda”, “se debe”. Por otro lado, aquellas recomendaciones que lograron un consenso relativo, se enuncian como “se sugiere”, “se debería”.

Las recomendaciones finales, sean adoptadas o adaptadas, se complementan con una breve revisión de la evidencia que las sustenta, prefiriendo evidencia agregada (metaanálisis) y ensayos clínicos en mundo real que, en su defecto, se reportan los ensayos clínicos aleatorizados o cohortes prospectivas que sustentan su eficacia y/o seguridad.

5.4. Incorporación de comentarios y observaciones de pares externos

Como parte del proceso de validación de calidad de la guía, la presente guía fue evaluada por pares externos expertos temáticos, tanto nacionales como internacionales, de manera independiente del grupo desarrollador multidisciplinario, con el fin de que brindaran aportes, comentarios y sugerencias respecto a las recomendaciones desarrolladas.

6. RESUMEN EJECUTIVO: LISTADO DE RECOMENDACIONES

Tabla 4. Listado de recomendaciones

Nº	BLOQUE TEMÁTICO	RECOMENDACIÓN	CONSENSO	¿Aplica para evaluación con AGREE II?
1	Detección temprana	Se recomienda que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI). Herramienta de detección temprana del cáncer infantil de la OPS ¹⁶ .	Consenso a favor	Fuerte consenso
2	Detección temprana	Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice la referencia inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en Oncología, hematología, hemato-oncología pediátrica.	Consenso a favor	Fuerte consenso
3	Detección temprana	El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.	Consenso a favor	Fuerte consenso
4	Detección temprana	Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférica y radiografía del tórax.	Consenso a favor	Fuerte consenso
5	Detección temprana	La realización de los exámenes paraclínicos no debería retrasar la remisión del paciente.	Consenso a favor	Consenso relativo
6	Detección temprana	Se recomienda evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: palidez, fiebre, anorexia, adinamia, edema, astenia, pérdida de peso, sangrado de piel y mucosas, linfadenopatías, fatiga, cianosis, soplo, taquicardia. dolor en abdomen, distensión abdominal, dolor en huesos, inflamación articular, esplenomegalia/ hepatomegalia, ictericia, nódulos en piel, exoftalmos, vómito, cefalea, convulsiones, edema facial, plétora, tos, masa en el mediastino, ingurgitación yugular, cambio en el comportamiento, circulación colateral, dificultad para orinar, desviación de comisura labial, disminución de la atención/concentración, dificultad para respirar, irritabilidad, malestar general, protrusión ocular, sudoración/escalofrío, sangrado en órganos internos, agrandamiento del testículo.	Consenso a favor	Fuerte consenso
7	Detección temprana	La lactancia materna debería seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Consenso a favor	Consenso relativo
8	Detección temprana	Se recomienda incluir en la elaboración de la historia clínica oncológica.	Consenso a favor	Fuerte consenso
9	Detección temprana	Peso al nacer Síndromes congénitos asociados al cáncer: síndrome de Down Antecedentes de enfermedades inmunosupresoras adquiridas y congénitas que predisponen al cáncer. Antecedentes de infecciones y otros factores de riesgo adquiridos. La historia familiar de cáncer debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA.	Consenso a favor	Fuerte consenso

10	Diagnóstico	<p>Se recomienda realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Historia y examen físico * Hemograma completo diferencial. Evaluación del extendido de sangre periférica por hematología Pruebas de funcionalidad hepática* Panel de síndrome de lisis tumoral: LDH, ácido úrico, K, Ca, P En adolescentes: pruebas de embarazo, asesoramiento sobre fertilidad y conservación según se indique* TC / RM de cabeza con contraste, si hay síntomas neurológicos* Radiografía de tórax para descartar masa mediastínica* Punción lumbar con quimioterapia IT* Examen testicular, incluida la ecografía según se indique* Evaluación de infecciones: cribado de infecciones oportunistas según corresponda 	Consenso a favor	Fuerte consenso
11	Diagnóstico	Se recomienda realizar punción de médula ósea con diagnóstico cito-morfológico en el aspirado, preferiblemente con May Grunwald Giensa, y conteo de 500 células	Consenso a favor	Fuerte consenso
12	Diagnóstico	Se recomienda que la citometría de flujo sea realizada por personal entrenado en esta prueba	Consenso a favor	Fuerte consenso
13	Diagnóstico	<p>Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar índice DNA , estudios genéticos con citogenética convencional y pruebas moleculares: BCR::ABL, Rearreglos del 11q (MLL::AF4), ETV6::RUNX1, TCF 3::PBX1</p> <p>Se recomienda que las muestras sean procesadas en las primeras 24 horas.</p>	Consenso a favor	Fuerte consenso
14	Diagnóstico	Se recomienda realizar la punción de líquido cefalorraquídeo y el estudio citológico centrifugado (CYTO SPIN) para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA	Consenso a favor	Fuerte consenso
15	Diagnóstico	No se recomienda el uso de la citometría de flujo, adicional al (CYTO SPIN) para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central	Consenso a favor	Fuerte consenso
16	Diagnóstico	<p>El diagnóstico de LLA requiere la demostración de 20% o más de linfoblastos en médula ósea tras la revisión hemato-patológica del aspirado de médula ósea cual incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Evaluación morfológica de frotis de aspirado de médula ósea teñidos con Wright-Giemsa *Inmunofenotipado completo por citometría de flujo *Caracterización de la línea de base del clon leucémico para facilitar el análisis posterior de la enfermedad mínima residual (MRD) estudios citogenéticos con citogenética convencional y pruebas moleculares 	Consenso a favor	Fuerte consenso
17	Estratificación	Se recomienda clasificar a los pacientes en una de las tres categorías de riesgo (bajo, intermedio o alto riesgo) en base a las siguientes variables: edad de presentación, cuenta inicial de leucocitos, presencia o ausencia de compromiso al sistema Nervioso Central (SNC) o compromiso testicular, inmunofenotipo, y la respuesta temprana a la terapia. (ver Anexo O1)	Consenso a favor	Fuerte consenso

18	Estratificación	La enfermedad mínima residual (ERM) se debe complementar con la morfología siempre que esté disponible, para evaluar la remisión/respuesta al tratamiento.	Consenso a favor	Fuerte consenso
19	Estratificación	Se recomienda que, cuando el Índice de ADN y los estudios genéticos / moleculares están disponibles, la hiperdiploidia y/o ETV6-RUNX, estos guiarán clasificación de riesgo independientemente de la edad y la cuenta inicial de glóbulos blancos, SOLAMENTE si ERM está disponible. En los centros donde ERM no está disponible, la hiperdiploidia y/o ETV6-RUNX1 no modificarán (bajarán) la asignación de riesgo.	Consenso a favor	Fuerte consenso
20	Estratificación	Se recomienda definir el estado del SNC con base en los siguientes criterios:SNC1: - Citológico centrifugado (CYTO SPIN) de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos, independiente del número de glóbulos blancos (GB).- Punción traumática con ausencia de blastos. SNC2: - Citológico centrifugado (CYTO SPIN) de LCR positiva para blastos y < 5 blastos en el recuento de células por campo de alta potencia; o- Punción traumática 10 Globulos Rojos /uL con presencia de blastos < 5 blastos SNC3: - Citológico centrifugado (CYTO SPIN) positivo para blastos y + 5 blastos en el conteo celular por alto campo de definición o - Signos clínicos de infiltración del SNC por leucemia (parálisis del nervio facial, compromiso ocular o cerebral)	Consenso a favor	Fuerte consenso
21	Estratificación	Se recomienda realizar ultrasonido testicular para determinar si hay compromiso testicular.	Consenso a favor	Fuerte consenso
22	Estratificación	NO se recomienda realizar biopsia para confirmar compromiso testicular antes del tratamiento.	Consenso a favor	Fuerte consenso
23	Estratificación	Se recomienda administrar quimioterapia intratecal inmediatamente después de la recogida del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico independiente del conteo de glóbulos blancos. Si la condición clínica del paciente lo permita	Consenso a favor	Fuerte consenso
24	Estratificación	Se recomienda definir la dosis de quimioterapia intratecal en función de la edad del paciente (ver "tabla de dosis de QIT" en Anexo 01)	Consenso a favor	Fuerte consenso
25	Estratificación	Se recomienda como alternativa el manejo con monoterapia con METOTREXATE sólo cuando la quimioterapia intratecal de triple no está disponible (ver "tabla de dosis de QIT" en Anexo 01)	Consenso a favor	Fuerte consenso
26	Estratificación	Se recomienda que el recuento de plaquetas esté > 50x10 ⁹ /L al tiempo de la terapia intratecal.	Consenso a favor	Fuerte consenso
27	Estratificación	Se recomienda que cualquiera de los pacientes con las siguientes características recibirá tratamientos intratecales adicionales - Cromosoma Philadelphia - Rearreglos MLL - t (4;11) - t (1;19). TCF3::PBX1 - Hipodiploidía (< 44)	Consenso a favor	Fuerte consenso

		<ul style="list-style-type: none"> - GB $>100 \times 10^9/L$ al diagnóstico - LLA de células T. - SNC-3 (i.e., ≥ 5 GB/mL del LCR con blastos o parálisis facial) - SNC-2 (< 5 GB/mL del LCR con blastos) - Punción lumbar (PL) traumática (>10 GR/\rightarrowL of CSF) con presencia de blastos 		
28	Inducción	Se recomienda iniciar el tratamiento de inducción con prednisona (o metilprednisolona IV / dexametasona si la ingesta oral no es posible temporalmente), vincristina, daunorubicina (o doxorubicina si daunorubicina no está disponible) y L-asparaginasa (o Peg-asp o Erwinina si L-Asp no está disponible).	Consenso a favor	Fuerte consenso
29	Inducción	Se recomienda que en pacientes con Ph + ALL reciban dasatinib (80 mg / m ² al día) a partir del día 15 de la quimioterapia de inducción (excepto si está indicado clínicamente para comenzar antes) hasta el final del protocolo de tratamiento.	Consenso a favor	Fuerte consenso
30	Inducción	Se recomienda reemplazar el dasatinib por imatinib (340 mg / m ² día) si la mielosupresión resulta en interrupción de la terapia con la dosis de dasatinib reducida de 60 mg/m ² al día.	Consenso a favor	Fuerte consenso
31	Inducción	Se recomienda que, con la excepción de vincristina, todas las dosis dadas a los lactantes (<1 año) se basarán en el área de superficie corporal. Para los lactantes <1 mes de edad, o para los lactantes <3 meses de edad nacidos prematuramente significativamente, se debe hacer una reducción del 50% en dosis de dauno / doxorubicina y L-asparaginasa. La dosis de vincristina para los pacientes <12 meses de edad o <10 kg de peso es de 0,05 mg / kg / dosis.	Consenso a favor	Fuerte consenso
32	Inducción	Se recomienda realizar aspirado de médula ósea en el día 15 de inducción a la remisión para evaluar la respuesta al tratamiento.	Consenso a favor	Fuerte consenso
33	Inducción	Se recomienda realizar un aspirado de médula ósea en el Día 29 de la inducción	Consenso a favor	Fuerte consenso
34	Inducción	Se recomienda reclasificar los casos catalogados de bajo riesgo de forma provisoria, si el resultado D29 de la ERM es positiva, en la siguiente forma: - Riesgo Intermedio (ERM $\geq 0,01\%$ pero menor al 1%) - Alto riesgo (ERM $> 1\%$, MORFOLOGIA médula ósea M2) - Falla de inducción (ERM $> 5\%$, MORFOLOGIA médula ósea M3)	Consenso a favor	Fuerte consenso
35	Quimioterapia de intensificación	Se recomienda administrar la quimioterapia de intensificación (3 semanas) Solamente los pacientes con riesgo intermedio (RI) o alto (RA).	Consenso a favor	Fuerte consenso
36	Consolidación	Se recomienda iniciar tratamiento de consolidación cuando el contejo de glóbulos blancos (GB) sea de $> 1,500/mm^3$, neutrófilos absolutos son $> 500 / mm^3$ y el recuento de plaquetas de $> 75 \times 10^9 / l$.	Consenso a favor	Fuerte consenso
37	Consolidación	El tratamiento de consolidación consiste en dosis altas de metotrexate (HDMTX) cada dos semanas durante 4 dosis, mercaptopurina diaria y quimioterapia IT	Consenso a favor	Fuerte consenso

38	Consolidación	Se recomienda que en pacientes con LLA de riesgo intermedio o alto reciban HDMTX a dosis de 5gm/m ² y aquellos con LLA de bajo riesgo 2.5 gm/m ² , administrado en 24 horas en forma intravenosa.	Consenso a favor	Fuerte consenso
39	Consolidación	Se recomienda que todos los paciente en consolidación reciban terapia intratecal cada dos semanas durante cuatro dosis en los días 1, 15, 29, y 43 (las dosis se basan en la edad)	Consenso a favor	Fuerte consenso
40	Consolidación	Se recomienda que la Mercaptopurina se administre todos los días a la misma hora.	Consenso a favor	Fuerte consenso
41	Consolidación	Se recomienda que en aquellos pacientes en los que se retrasa el tratamiento HDMTX, mercaptopurina podrán continuar hasta 14 días después del último curso de HDMTX siempre que ANC \geq 500 / mm ³ , WBC \geq 1500 / mm ³ y recuento de plaquetas \geq 75 x 10 ⁹ / L.	Consenso a favor	Fuerte consenso
42	Consolidación	Se recomienda que, en los centros donde no se disponga los recursos para la administración MTX 5 gm/m ² , el grupo de riesgo intermedio pueda ser tratado a dosis de 2.5 gm/m ² .	Consenso a favor	Fuerte consenso
43	Consolidación	Se recomienda medir los niveles de MTX a la hora 24 después de haber iniciado la infusión de MTX, a la hora 48 y cada 24 horas después hasta que los niveles de MTX sean menores a 0.2.	Consenso a favor	Fuerte consenso
44	Consolidación	En caso de que no se pueda medir niveles de MTX, se recomienda: * Medir el pH con cada micción y mantenerlo \geq 7 administrando bicarbonato de sodio en la hidratación. * Rescatar con leucovorina oral (15 mg/m ² /dosis) a las 42 horas iniciada la infusión de MTX y continuar cada 6 horas por un total de 6 dosis (horas 42, 48, 54, 60, 66, y 72), así como continuar la hidratación (con bicarbonato) hasta se complete el rescate de leucovorina. * Medir la creatinina sérica al inicio de la infusión de MTX, 24 y 48 horas después de la infusión. Si el nivel de creatinina sérica excede 1.25 veces el nivel basal (125%), la hidratación debe ser incrementada a 200 ml/m ² / hora; posteriormente se repetirán los niveles 12 horas después hasta que se alcancen los niveles basales. Continuar la hidratación y el rescate hasta que la creatinina vuelva al nivel de base.	Consenso a favor	Fuerte consenso
45	Consolidación	En pacientes con historia de retraso por toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 con dosis previa de MXT o historia de tiflitis con cualquier quimioterapia, se recomienda tener rescate con leucovorina por 5 dosis antes que las 3 recomendadas.	Consenso a favor	Fuerte consenso
46	Consolidación	Para pacientes con Síndrome de Down el rescate de leucovorina debe comenzar en forma temprana (a la hora 30 a 30 mg/ m ² IV cada 6 horas por 2 dosis, seguida de 10 mg/m ² Iv cada 6 horas por 6 dosis).	Consenso a favor	Fuerte consenso
47	Consolidación	Se recomienda que en pacientes con LLA-T de RIESGO INTERMEDIO reciban nelarabine o pueden proceder con tratamiento de Reintensificación después de las altas dosis de metotrexate.	Consenso a favor	Fuerte consenso

48	Reintensificación	Se recomienda administrar terapia de reintensificación (HD-Citarabina, Etoposido, dexametasona, L-asparaginasa y triple intratecal) seguida por trasplante o mantenimiento en aquellos pacientes con leucemia de alto riesgo.	Consenso a favor	Fuerte consenso
49	Reintensificación	Se recomienda realizar trasplante de células madre hematopoyético después de la reintensificación I si MRD es negativa con el primer curso de tratamiento.	Consenso a favor	Fuerte consenso
50	Reintensificación	Los pacientes que no se consideren aptos para el trasplante o que rechacen el procedimiento o cuyo donante aún no se haya identificado, recibirán quimioterapia posterior como lo programado.	Consenso a favor	Fuerte consenso
51	Mantenimiento	Se recomienda iniciar el tratamiento de mantenimiento Post-remisión después de completar la consolidación, con los siguientes parámetros: conteo de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, WBC $\geq 1500/mm^3$, y ANC $\geq 500/mm^3$	Consenso a favor	Fuerte consenso
52	Mantenimiento	El tratamiento de continuación (120 semanas), difiere de acuerdo con el riesgo de clasificación de LLA (ver Anexo 01)	Consenso a favor	Fuerte consenso
53	Mantenimiento	NO se recomienda dar Radioterapia craneal preventiva en ningún paciente	Consenso a favor	Fuerte consenso
54	Seguimiento	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo) en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo.	Consenso a favor	Fuerte consenso
55	Seguimiento	Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea, al final de inducción y al final del tratamiento en médula ósea.	Consenso a favor	Fuerte consenso
56	Seguimiento	Se recomienda realizar EMR como predictor de recaída en LLA	Consenso a favor	Fuerte consenso
57	Seguimiento	Se sugiere realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 meses durante el primer año • Cada 3 a 4 meses durante el segundo año • Cada 6 meses durante el tercer año • Cada años desde el cuarto año en adelante 	Consenso a favor	Consenso relativo
58	Seguimiento	Se sugiere realizar hemograma y extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año	Consenso a favor	Consenso relativo
59	Seguimiento	Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita	Consenso a favor	Fuerte consenso
60	Seguimiento	Año 1 (cada 1-2 meses): <ul style="list-style-type: none"> * Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda). * Cuadro hemático completo con diferencial * Prueba de función hepática hasta normal 	Consenso a favor Consenso a favor Consenso a favor	Fuerte consenso

61	Seguimiento	Año 2 (cada 3-6 meses): * Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda). * Cuadro hemático completo con diferencial	favor	Fuerte consenso
62	Seguimiento	Año 3+ (cada 6-12 meses o según se indique): * Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda). * Cuadro hemático completo con diferencial	Consenso a favor	Fuerte consenso
63	Seguimiento	Aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo (LCR) por sospecha de recaída. * Si se realiza un aspirado de médula ósea: citometría de flujo con estudios adicionales que pueden incluir citogénesis integral, FISH, pruebas moleculares y pruebas de EMR.	Consenso a favor	Fuerte consenso
64	Seguimiento	Considere la cuantificación periódica específica de la transcripción BCR-ABL1 (Ph + LLA)	Consenso a favor	Fuerte consenso
65	Seguimiento	Ecocardiograma según esté clínicamente indicado (relacionado con la dosis acumulada de antraciclinas)	Consenso a favor	Fuerte consenso
66	Seguimiento	Pruebas neuropsicológicas según estén clínicamente indicadas debido al aumento del riesgo de neurotoxicidad en los supervivientes de LLA.	Consenso a favor	Fuerte consenso
67	Seguimiento	Monitorear el peso saludable y fomentar la elección de estilos de vida saludables dado un mayor riesgo de obesidad en pacientes con antecedentes de LLA infantil	Consenso a favor	Fuerte consenso

7. RECOMENDACIONES

Las recomendaciones enunciadas a continuación buscan responder las siguientes preguntas clínicas:

- ¿Cuáles son las recomendaciones para detección temprana de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica?
- ¿Cuáles con las intervenciones recomendadas sobre factores de riesgo?
- ¿Cuáles son los procedimientos recomendados para el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en población pediátrica?
- ¿Cuáles son los procedimientos recomendados para la estratificación del riesgo en LLA pediátrica?
- En niños (0 a 18 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?
- ¿Cuál el proceso de seguimiento recomendado en pacientes con diagnóstico de LLA en población pediátrica?

7.1. Recomendaciones sobre detección temprana

¿Cuáles son las recomendaciones para detección temprana de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica?

Se recomienda que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI). Herramienta de detección temprana del cáncer infantil de la OPS¹⁶.

Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice la referencia inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en Oncología, hematología, hemato-oncología pediátrica.

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

Se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférica y radiografía del tórax.

Se sugiere que la realización de los exámenes paraclínicos no debería retrasar la remisión del paciente.

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

¿Cuáles con las intervenciones recomendadas sobre factores de riesgo?

La lactancia materna debería seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se recomienda incluir en la elaboración de la historia clínica oncológica:

- Peso al nacer;
- Síndromes congénitos asociados al cáncer: síndrome de Down;
- Antecedentes de enfermedades inmunosupresoras adquiridas y congénitas que predisponen al cáncer;
- Antecedentes de infecciones y otros factores de riesgo adquiridos;
- La historia familiar de cáncer debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas sospechosos de LLA;

Evidencia seleccionada

Las recomendaciones sobre detección temprana están basadas en el documento de la OPS para diagnóstico temprano de cáncer en la niñez, en el marco de la estrategia AIEPI⁶. En este documento, parte de la iniciativa de la OPS para reconocer de manera temprana y oportuna un cáncer en la población pediátrica, a pesar de que aún no se conozcan estrategias para su prevención.

En este sentido, el documento de la OPS de diagnóstico temprano de cáncer infantil (AIEPI en cáncer infantil) hace un recorrido de los principales tipos de cáncer que se presentan en la población pediátrica, para luego brindar unas pautas sobre cómo evaluar la posibilidad de cáncer. En este punto, retoma la metodología AIEPI para otras enfermedades como es:

- **Investigar y determinar** la presencia de síntomas o signos de sospecha de cáncer mediante observación, preguntas relacionadas con historia clínica y examen físico completo.
- **Clasificar** a través de un sistema de colores o semaforización, el estado de salud del paciente y la realización de acciones requeridas:
 - Rojo: tratamiento y referencia urgente.
 - Amarillo: tratamiento ambulatorio y consejería.
 - Verde: consejería sobre tratamiento y cuidados en el hogar.
- **Tratar al niño** de acuerdo con la clasificación establecida por el médico tratante.
- **Enseñar a la madre o cuidador** ciertas pautas del cuidado del niño como, por ejemplo, la administración de medicamentos, importancia de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, y la identificación de signos o síntomas de alarma.
- **Garantizar la consejería** sobre aspectos complementarios como lo es la alimentación y cuidados en el hogar.
- **Proporcionar atención de seguimiento** con base en la clasificación dada al paciente.

El documento AIEPI también contempla un capítulo dedicado al manejo inicial ante la alta sospecha de que el niño esté cursando con un cáncer infantil. Como lo expresa la OPS, el objetivo de los módulos es que “ningún niño con cáncer llegue tarde a su diagnóstico y tratamiento, ni por tardanza burocrática o administrativa, ni por el desconocimiento del equipo de salud”¹⁶.

Por otro lado, Clarke y colaboradores publicaron en 2016 una revisión sistemática cuyo objetivo fue sintetizar la literatura existente sobre la presentación clínica de la leucemia y estimar la frecuencia de síntomas y signos clínicos previos al diagnóstico¹⁷. Para ello, se basaron en la selección e inclusión de 33 estudios (n=3084), la mayoría estudios de cohortes, que les permitió establecer cinco características clínicas que se documentaron en más del 50% de los niños:

- Hepatomegalia, que se presentaba en el 64% de los casos analizados;
- Esplenomegalia, en el 61% de los casos;
- Palidez (54%);
- Fiebre (53%);
- Equimosis (52%).

Adicionalmente, ocho características clínicas se presentaron en un tercio o menos de la mitad de los casos:

- Infecciones recurrentes (49%);
- Fatiga (46%);

- Dolor en extremidad (43%);
- Hepatoesplenomegalia (42%);
- Petequias (42%);
- Linfadenopatías (41%);
- Tendencia al sangrado (38%);
- Rash (35%).

Como hallazgos de interés, el 6% de los casos de niños no presentaban ningún síntoma al momento del diagnóstico.

7.2. Recomendaciones sobre diagnóstico

¿Cuáles son los procedimientos recomendados para el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en población pediátrica?

Se recomienda realizar:

- Historia y examen físico
- Hemograma completo diferencial. Evaluación del extendido de sangre periférica por hematología
- Pruebas de funcionalidad hepática
- Panel de síndrome de lisis tumoral: LDH, ácido úrico, K, Ca, P
- En adolescentes: pruebas de embarazo, asesoramiento sobre fertilidad y conservación según se indique
- TC / RM de cabeza con contraste, si hay síntomas neurológicos
- Radiografía de tórax para descartar masa mediastínica
- Punción lumbar con quimioterapia IT
- Examen testicular, incluida la ecografía según se indique
- Evaluación de infecciones: cribado de infecciones oportunistas según corresponda

Se recomienda realizar punción de medula ósea con diagnóstico cito-morfológico en el aspirado, preferiblemente con May Grunwald Giensa, y conteo de 500 células

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

Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar índice DNA, estudios genéticos con citogenética convencional y pruebas moleculares: *BCR::ABL*, *Rearreglos del 11q (MLL::AF4)*, *ETV6::RUNX1*, *TCF3::PBX1*

Se recomienda que las muestras sean procesadas en las primeras 24 horas.

Se recomienda realizar la punción de líquido cefalorraquídeo y el estudio citológico centrifugado (CYTO SPIN) para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA

No se recomienda el uso de la citometría de flujo, adicional al (CYTO SPIN) para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central

El diagnóstico de LLA requiere la demostración de 20% o más de linfoblastos en médula ósea tras la revisión hemato-patológica del aspirado de médula ósea cual debe incluir:

- Evaluación morfológica de frotis de aspirado de médula ósea teñidos con Wright-Giemsa
- Inmunofenotipado completo por citometría de flujo
- Caracterización de la línea de base del clon leucémico para facilitar el análisis posterior de la enfermedad mínima residual (MRD)
- estudios citogenéticos con citogenética convencional y pruebas moleculares

Evidencia seleccionada

Ya desde 1999, con la publicación de Weinkauff y colaboradores, había evidencia importante sobre la detección de leucemia a partir del conteo de blastos en sangre periférica (18). En este estudio, los autores establecen una correlación entre el hallazgo de conteo del 30% o más de presencia de blastos en sangre periférica con el diagnóstico de leucemia aguda por aspirado de médula ósea. Sin embargo, se conoce que hay ciertos factores pronósticos que son fundamentales para establecer el riesgo del paciente y estimar las posibilidades de éxito del tratamiento, como los son: ciertos aspectos clínicos, inmunofenotipo, aspectos genéticos y biológico, y respuesta inicial al tratamiento³.

Es por ello que la inmunofenotipificación de los linfoblastos a través de citometría de flujo es esencial para establecer el diagnóstico y definir el tipo de linaje celular¹⁹⁻²¹.

Adicionalmente a las recomendaciones enunciadas en este bloque, se elaboraron unas propias del proceso de diagnóstico laboratorial de la LLA, las cuales se encuentran en la sección "CONSIDERACIONES RESPECTO AL DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR PATOLOGÍA".

7.3. Recomendaciones sobre estratificación del grupo de riesgo y manejo

Las siguientes recomendaciones derivan de la inciativa POLA (*Pediatric Oncology in Latin America*), la cual congrega a investigadores y expertos clínicos de Bolivia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela que tiene como propósito definir las pautas de manejo necesarias para mejorar la tasa de curación de los niños con LLA. Con el fin de "ajustar" el protocolo a un formato propio de una guía de manejo, se ha organizado en forma de enunciados (recomendaciones) de acuerdo con un bloque temático, el cual se escribe en forma de pregunta.

¿Cuáles son los procedimientos recomendados para la estratificación del riesgo en LLA pediátrica?

Se recomienda clasificar a los pacientes en una de las tres categorías de riesgo (bajo, intermedio o alto riesgo) en base a las siguientes variables: edad de presentación, cuenta inicial de leucocitos, presencia o ausencia de compromiso al sistema Nervioso Central (SNC) o compromiso testicular, inmunofenotipo, y la respuesta temprana a la terapia (ver Anexo 01).

La enfermedad mínima residual (ERM) se debe complementar a la morfología, siempre que esté disponible para evaluar la remisión/respuesta al tratamiento.

Se recomienda que, cuando el Índice de ADN y los estudios genéticos / moleculares están disponibles, la hiperdiploidia y/o ETV6-RUNX, estos guiarán clasificación de riesgo independientemente de la edad y la cuenta inicial de glóbulos blancos, SOLAMENTE si ERM está disponible. En los centros donde ERM no está disponible, la hiperdiploidia y/o ETV6-RUNX1 no modificarán (bajarán) la asignación de riesgo.

Se recomienda definir el estado del SNC con base en los siguientes criterios:

SNC1:

- Citológico centrifugado (CYTO SPIN) de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos, independiente del número de glóbulos blancos (GB).
- Punción traumática con ausencia de blastos.

SNC2:

- Citológico centrifugado (CYTO SPIN) de LCR positiva para blastos y < 5 blastos en el recuento de células por campo de alta potencia; o
- Punción traumática 10 Glóbulos Rojos /uL con presencia de blastos < 5 blastos

SNC3:

- Citológico centrifugado (CYTO SPIN) positivo para blastos y \geq 5 blastos en el conteo celular por alto campo de definición o
- Signos clínicos de infiltración del SNC por leucemia (parálisis del nervio facial, compromiso ocular o cerebral)

Se recomienda realizar ultrasonido testicular para determinar si hay compromiso testicular.

No se recomienda realizar biopsia para confirmar compromiso testicular antes del tratamiento.

¿Cuáles son las recomendaciones sobre la Quimioterapia Intratecal?

Se recomienda administrar quimioterapia intratecal inmediatamente después de la recogida del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico independiente del conteo de glóbulos blancos. Si la condición clínica del paciente lo permita.

Se recomienda definir la dosis de quimioterapia intratecal en función de la edad del paciente (ver "Tabla de dosis de QIT" en Anexo 01, Tabla 9).

Se recomienda como alternativa el manejo con monoterapia con METOTREXATE sólo cuando la quimioterapia intratecal de triple no está disponible (ver "Tabla de dosis de QIT" en Anexo 01, Tabla 9).

Se recomienda que el recuento de plaquetas esté $> 50 \times 10^9/L$ al tiempo de la terapia intratecal.

Se recomienda que cualquiera de los pacientes con las siguientes características debe recibir tratamientos intratecales adicionales - Cromosoma Philadelphia - Rearreglos MLL - t (4;11)- t (1;19). TCF3::PBX1- Hipodiploidía (< 44) - GB $> 100 \times 10^9/L$ al diagnóstico - LLA de células T.- SNC-3 (i.e., ≥ 5 GB/mL del LCR con blastos o parálisis facial)- SNC-2 (< 5 GB/mL del LCR con blastos)- Punción lumbar (PL) traumática (> 10 GR/ \rightarrow L of CSF) con presencia de blastos

¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Inducción de la remisión?

Se recomienda iniciar el tratamiento de inducción con prednisona (o metilprednisolona IV / dexametasona si la ingesta oral no es posible temporalmente), vincristina, daunorubicina (o doxorubicina si daunorubicina no está disponible) y L-asparaginasa (o Peg-asp o Erwinina si L-Asp no está disponible).

Se recomienda que en pacientes con Ph + ALL reciban dasatinib (80 mg / m² al día) a partir del día 15 de la quimioterapia de inducción (excepto si está indicado clínicamente para comenzar antes) hasta el final del protocolo de tratamiento.

Se recomienda reemplazar el dasatinib por imatinib (340 mg /m² día) si la mielosu-

presión resulta en interrupción de la terapia con la dosis de dasatinib reducida de 60 mg/m² al día.

Se recomienda que, con la excepción de vincristina, todas las dosis dadas a los lactantes (<1 año) se basarán en el área de superficie corporal. Para los lactantes <1 mes de edad, o para los lactantes <3 meses de edad nacidos prematuramente significativamente, se debe hacer una reducción del 50% en dosis de dauno / doxorubicina y L-asparaginasa. La dosis de vincristina para los pacientes <12 meses de edad o <10 kg de peso es de 0,05 mg / kg / dosis.

Se recomienda realizar aspirado de médula ósea en el día 15 de inducción a la remisión para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se recomienda realizar un aspirado de médula ósea en el Día 29 de la inducción

Se recomienda reclasificar los casos catalogados de bajo riesgo de forma provisoria, si el resultado D29 de la ERM es positiva, en la siguiente forma:

- Riesgo Intermedio (ERM > 0.01% pero menor al 1%)
- Alto riesgo (ERM > 1%, MORFOLOGIA médula ósea M2)
- Falla de inducción (ERM > 5%, MORFOLOGIA médula ósea M3)

¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Quimioterapia de Intensificación?

Se recomienda administrar la quimioterapia de intensificación (3 semanas) Solamente los pacientes con riesgo intermedio (RI) o alto (RA).

¿Cuáles son las recomendaciones de manejo en Consolidación)?

Se recomienda iniciar tratamiento de consolidación cuando el conteo de glóbulos blancos (GB) sea de > 1,500/mm³, neutrófilos absolutos son > 500 / mm³ y el recuento de plaquetas de > 75 x 10⁹ /l.

El tratamiento de consolidación consiste en dosis altas de metotrexate (HDMTX) cada dos semanas durante 4 dosis, mercaptopurina diaria y quimioterapia IT

Se recomienda que en pacientes con LLA de riesgo intermedio o alto reciban HDM-

TX a dosis de 5gm/m^2 y aquellos con LLA de bajo riesgo 2.5 gm/m^2 , administrado en 24 horas en forma intravenosa.

Se recomienda que todos los paciente en consolidación reciban terapia intratecal cada dos semanas durante cuatro dosis en los días 1, 15, 29, y 43 (las dosis se basan en la edad

Se recomienda que la Mercaptopurina se administre todos los días a la misma hora.

Se recomienda que en aquellos pacientes en los que se retrasa el tratamiento HDM-TX, mercaptopurina podrán continuar hasta 14 días después del último curso de HDMTX siempre que $\text{ANC} \geq 500 / \text{mm}^3$, $\text{WBC} \geq 1500 / \text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9 / \text{L}$.

Se sugiere que, en los centros donde no se disponga los recursos para la administración $\text{MTX } 5\text{ gm/m}^2$, el grupo de riesgo intermedio pueda ser tratado a dosis de 2.5 gm/m^2 .

Se recomienda medir los niveles de MTX a la hora 24 después de haber iniciado la infusión de MTX, a la hora 48 y cada 24 horas después hasta que los niveles de MTX sean menores a 0.2.

En caso de que no se pueda medir niveles de MTX, se recomienda:

- Medir el pH con cada micción y mantenerlo ≥ 7 administrando bicarbonato de sodio en la hidratación.
- Rescatar con leucovorina oral ($15\text{ mg/m}^2/\text{dosis}$) a las 42 horas iniciada la infusión de MTX y continuar cada 6 horas por un total de 6 dosis (horas 42, 48, 54, 60, 66, y 72), así como continuar la hidratación (con bicarbonato) hasta se complete el rescate de leucovorina.
- Medir la creatinina sérica al inicio de la infusión de MTX, 24 y 48 horas después de la infusión. Si el nivel de creatinina sérica excede 1.25 veces el nivel basal (125%), la hidratación debe ser incrementada a $200\text{ ml/m}^2/\text{ hora}$; posteriormente se repetirán los niveles 12 horas después hasta que se alcancen los niveles basales. Continuar la hidratación y el rescate hasta que la creatinina vuelva al nivel de base.

En pacientes con historia de retraso por toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 con dosis previa de MXT o historia de tiflitis con cualquier quimioterapia, se recomienda tener rescate con leucovorina por 5 dosis antes que las 3 recomendadas.

Para pacientes con Síndrome de Down el rescate de leucovorina se debe comenzar en forma temprana (a la hora 30 a $30\text{ mg/ m}^2\text{ IV}$ cada 6 horas por 2 dosis, seguida de $10\text{ mg/m}^2\text{ Iv}$ cada 6 horas por 6 dosis).

Se recomienda que en pacientes con LLA-T de RIESGO INTERMEDIO reciban nelarabine o pueden proceder con tratamiento de Reintensificación después de las altas dosis de metotrexate.

¿Cuáles son las recomendaciones para el tratamiento de Reintensificación?

Se recomienda administrar terapia de reintensificación (HD-Citarabina, Etoposido, dexametasona, L-asparaginasa y triple intratecal) seguida por trasplante o mantenimiento en aquellos pacientes con leucemia de alto riesgo.

Se recomienda realizar trasplante de células madre hematopoyético después de la reintensificación I si MRD es negativa con el primer curso de tratamiento. Los pacientes que no se consideren aptos para el trasplante o que rechacen el procedimiento o cuyo donante aún no se haya identificado, y deben recibir quimioterapia posterior como lo programado.

¿Cuáles son las recomendaciones para el tratamiento de Mantenimiento (101 semanas para niños)?

Se recomienda iniciar el tratamiento de mantenimiento Post-remisión después de completar la consolidación, con los siguientes parámetros: contaje de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, WBC $\geq 1500/mm^3$, y ANC $\geq 500/mm^3$.

El tratamiento de continuación (120 semanas), difiere de acuerdo con el riesgo de clasificación de LLA (ver Anexo 01).

NO se recomienda dar Radioterapia craneal preventiva en ningún paciente.

7.4. Recomendaciones sobre seguimiento

¿Cuál el proceso de seguimiento recomendado en pacientes con diagnóstico de LLA en población pediátrica?

Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo) en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo.

Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea, al final de inducción y al final del tratamiento en médula ósea.

Se recomienda realizar EMR como predictor de recaída en LLA

Se sugiere realizar consulta de seguimiento de fin de tratamiento con onco-hematología pediátrica u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad:

- Cada 2 meses durante el primer año;
- Cada 3 a 4 meses durante el segundo año;
- Cada 6 meses durante el tercer año;
- Cada años desde el cuarto año en adelante.

Se sugiere realizar hemograma y extendido de sangre periférica en cada consulta de seguimiento solamente durante el primer año

Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma solamente si la condición clínica del paciente lo amerita

Año 1 (cada 1-2 meses):

- Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda);
- Cuadro hemático completo con diferencial;
- Prueba de función hepática hasta normal.

Año 2 (cada 3-6 meses):

- Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda);
- Cuadro hemático completo con diferencial.

Año 3+ (cada 6-12 meses o según se indique):

- Examen físico, incluido el examen testicular (cuando corresponda);
- Cuadro hemático completo con diferencial.

Aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo (LCR) por sospecha de recaída:

- Si se realiza un aspirado de médula ósea: citometría de flujo con estudios adicionales que pueden incluir citogénesis integral, FISH, pruebas moleculares y pruebas de EMR.

Considere la cuantificación periódica específica de la transcripción BCR-ABL1 (Ph + LLA).

Ecocardiograma según esté clínicamente indicado (relacionado con la dosis acumulada de antraciclinas).

Pruebas neuropsicológicas según estén clínicamente indicadas debido al aumento

del riesgo de neurotoxicidad en los supervivientes de LLA.

Monitorear el peso saludable y fomentar la elección de estilos de vida saludables dado un mayor riesgo de obesidad en pacientes con antecedentes de LLA infantil.

Evidencia seleccionada

La Enfermedad Residual Mínima en LLA se define como la presencia de células leucémicas posterior a la quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia, detectadas en médula ósea, y más rara vez en sangre periférica (7). Por tanto, la medición de la EMR permite determinar la respuesta al tratamiento y estimar el riesgo de recaída. En este sentido, Conter y colaboradores publicaron en 2010 un reporte en el que justificaban la introducción de la detección de EMR mediante PCR como herramienta de estratificación del riesgo y monitoreo de la respuesta al tratamiento, asociado los resultados de supervivencia a la intensificación de la terapia, que a su vez estaba determinada por el seguimiento de la EMR en las semanas 5 y 12²².

Dado que la EMR es un factor pronóstico independiente en pacientes pediátricos con LLA, es importante establecer de manera confiable su medición. Neale y colaboradores realizaron un estudio con 227 pacientes pediátricos con LLA linaje B, en los que midieron la EMR mediante técnica de citometría de flujo y mediante PCR²³. Encontraron que hubo una excelente correlación entre ambos métodos ($r=0.80$ dado por un análisis de regresión), evidenciado que ambos métodos son confiables.

Por otro lado, se sabe que los niños que han sobrevivido a la LLA tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento o con la leucemia misma, por lo que se recomienda implementar estrategias de seguimiento luego del tratamiento "activo". Ya en 2003, Pui y colaboradores realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar las tasas de sobrevida a 10 y 20 años, el riesgo de una segunda neoplasia y complicaciones relacionada con el tratamiento, específicamente en niños que recibieron radioterapia craneal frente a los que no²⁴. Hallaron que, en aquellos que recibieron radiación craneal, el riesgo de una segunda neoplasia fue del 4,6% (± 1.0) al cabo de 10 años, y del 20,9% ($\pm 3,9$) luego de 20 años desde la finalización del tratamiento. La segunda neoplasia más frecuente fue el carcinoma basocelular, seguido de meningioma y sarcoma de tejidos blandos. En el grupo que no recibió radioterapia, el riesgo de segunda neoplasia fue de 0,95% (± 0.9) al cabo de 20 años. En cuanto a la sobrevida global a 20 años se estimó en 95,1% (± 2.3) y 98,3% ($\pm 7,4$) para el grupo que recibió irradiación frente al que no recibió irradiación, respectivamente.

La periodicidad de los encuentros con el equipo tratante está claramente establecida de acuerdo con la etapa de tratamiento en la que se encuentra el paciente, tal como se comentó en la sección de tratamiento. Sin embargo, una vez el paciente a culminado las 120 semanas, se han propuesto estrategias de seguimiento como lo recomendado en las guías colombiana y de la NCCN:

- Cada 2 meses durante el primer año;
- Cada 3 a 4 meses durante el segundo año;
- Cada 6 meses durante el tercer año;
- Cada año desde el cuarto año en adelante.

La evidencia que soporta esta periodicidad está basada en consenso de expertos, y visibiliza la importancia de la necesidad de un seguimiento de los sobrevivientes puesto que su riesgo residual de recaída y de otras complicaciones a largo plazo, no es el mismo que el de la población general. Por ejemplo, se sabe que los niños con LLA tiene un mayor riesgo de obesidad y talla baja, con una prevalencia estimada del 50% luego de culminar el tratamiento²⁵. De igual modo, el Children's Oncology Group ha desarrollado unas guías en las cuales se aborda ciertas pautas de manejo en función del tipo de complicación a largo plazo, en las que se incluyen²⁶:

- Efectos adversos psico-sociales o impacto en calidad de vida;
- Trastornos mentales;
- Riesgo conductuales;
- Problemas de sueño;
- Efectos relacionados con agentes alquilantes, metales pesados, antimetabolitos, antraciclinas, enzimas, radioterapia, o cirugía.

8. CONSIDERACIONES RESPECTO AL DIAGNÓSTICO LABORATORIAL POR PATOLOGÍA

Como se comentó en la sección de metodología, se utilizó como documento referente para este apartado el texto de "Guías para el diagnóstico laboratorial de las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría", publicado en 2020 y elaborado por expertos de la ciudad de Asunción, Paraguay¹⁵, a la cual se remite al lector para una consulta más detallada.

No obstante, como se menciona en este documento, se realizó un proceso de revisión de la literatura por el cual se construyeron pautas y direccionamientos relacionado con los aspectos prácticos del diagnóstico laboratorial, los cuales se resumen en los siguiente bloques temáticos.

Recomendación general

Se recomienda realizar examen morfológico de los componentes celulares de la sangre por personal capacitado ya que sigue siendo la base para el diagnóstico.

Recomendaciones sobre el examen microscópico de la médula ósea

Se debe realizar los frotis con las primeras gotas de muestra obtenida del primer aspirado y una vez secos se debe realizar la tinción con Wright-Giemsa y conteo de 500 células.

Se recomienda que el recuento diferencial del extendido de la médula ósea se realice contando e identificando entre 200 a 500 células consecutivas, dependiendo de la celularidad de la muestra.

Se debe reportar los resultados en porcentajes de cada línea celular encontrada en el recuento diferencial. Este recuento diferencial incluye conteo de los componentes celulares y clasificación de los tipos celulares.

Recomendaciones sobre el inmunofenotipado por citometría de flujo

Se recomienda utilizar la citometría de flujo multiparamétrica como la técnica de estudio para determinar el Fenotipo inmunológico en SP o MO e índice de ADN.

Se recomienda que la solicitud de estudios de inmunofenotipo debe incluir, además del tipo de estudio: fecha de extracción de la muestra, datos del diagnóstico y un breve resumen de la historia clínica.

Ante la sospecha de una leucemia, se recomienda realizar una punción y aspirado de médula ósea.

Se recomienda realizar la punción y aspirado de médula ósea en niños preferentemente en la cresta iliaca, de manera firme y rápida, con el empleo de agujas 14 o 15 G que permitan obtener una cantidad suficiente de material.

En caso de imposibilidad de extraer medula ósea, se sugiere utilizar la extracción de sangre periférica, siempre que la cantidad de blastos presentes en el hemograma sea superior al 80%.

Se recomienda tener en cuenta el conteo total de leucocitos contenidos en la muestra.

Se recomienda diluir la muestra con tampón fosfato salino (PBS) de pH 7,4 para reducir la cantidad de leucocitos a aproximadamente 50.000 mm³, si el número es mayor a 100.000/mm³.

Se recomienda que, una vez obtenida la muestra (de sangre o medula ósea), los primeros 0.5 ml se utilizarán en el frotis para el análisis morfológico y entre 1 a 3 ml para la citometría de flujo.

Se sugiere usar EDTA como anticoagulante para la citometría de flujo, analizando entre las 2 a 6 horas posteriores a la toma de muestra, pues las células se destruyen posterior a las 24 horas.

Se recomienda utilizar la heparina (200 U/ml) como el anticoagulante para la citogenética convencional.

Se recomienda mantener las muestras a temperatura entre 15 y 25 °C si la muestra va a ser procesada en el día de la extracción.

Se sugiere procesar las muestras inmediatamente. De no procesarse inmediatamente, se pueden conservar las muestras entre 4 a 8 °C entre 24 a 48 horas. No más de 48 horas.

La muestra debe rechazarse en caso de hemólisis, grumos, coágulos, congelamiento visible, incorrecto llenado del tubo y mal rotulado. Al ser la obtención de muestra un procedimiento invasivo y con sedación, deben agotarse todos los procedimientos para obtener información sobre las condiciones de la muestra.

En relación con esta última recomendación, es importante tener en cuenta lo siguiente¹⁵:

- Son criterios de rechazo, por mala identificación de muestras:
 - Falta de identificación del paciente;
 - Discrepancia entre identificación de orden médica y rotulación de la muestra;
 - Falta de identificación del tipo de muestra;

- Falta de identificación en la orden médica del tipo de estudio solicitado;
 - Falta de la orden de examen;
 - Examen no se realiza en este Laboratorio.
- Causas de rechazo técnico:
 - Muestra en tubo erróneo;
 - Muestra mal colectada;
 - Muestra a una temperatura inadecuada;
 - Muestra enviada en medio de transporte no adecuado;
 - Muestra que requiere medio de transporte enviada sin el medio de transporte necesario;
 - Muestra enviada en envase no adecuado;
 - Muestras derramadas;
 - Muestras inadecuadas para el tipo de estudio solicitado y en tiempo prolongado;
 - Muestras contaminadas o en descomposición visible.

Recomendaciones sobre el procesamiento previo de muestras para citometría de flujo

Cuando el recuento de glóbulos blancos es muy alto ($> 50.000 \times \text{mm}^3$), se recomienda diluir la muestra de médula ósea utilizando PBS (concentración 1x), hasta ajustar a una cuenta de alrededor de $50.000/\text{mm}^3$.

Se recomienda que el panel de anticuerpos monoclonales (AcMo) a utilizar para el estudio de las leucemias agudas debe incluir anticuerpos dirigidos contra los principales antígenos de diferenciación celular, expresados en la membrana, el citoplasma y el núcleo de los precursores hematopoyéticos.

Los AcMo deben ser usados en todo momento bajo la estricta recomendación del fabricante.

Se recomienda la inclusión de AcMo intracitoplasmáticos (mieloperoxidasa, CD 79a, y CD3) e intranucleares (TdT) para la caracterización inmunofenotípica del linaje celular.

Se debe realizar las actividades de control recomendadas por el fabricante del instrumento para citometría de flujo, entre las que están:

- verificación de la alineación óptica diaria;
- la estandarización;
- la compensación de la superposición espectral.

Recomendaciones sobre citometría de flujo en el diagnóstico de LLA

Se recomienda determinar la expresión de la proteína CD19, pan leucocitario B, acompañados de otros antígenos como el CD79a, CD22 intracitoplasmáticos y de membrana y el antígeno CD10, para definir el linaje B.

Se recomienda determinar la expresión fuerte del antígeno CD3 intracitoplasmático o de membrana y además de la expresión de los antígenos CD2 y CD7, para definir el linaje T.

En el informe de los resultados se recomienda incluir, los datos de identificación del paciente, las características generales de la muestra, tipo de muestra, consignar si la muestra fue escasa o presentó coágulos, si la muestra fue derivada desde otro servicio al laboratorio y el tiempo transcurrido entre la obtención y el procesamiento.

Se debe informar el porcentaje de células de la población analizada y de las demás poblaciones identificadas, sus características relevantes como ser intensidad de expresión, asincronías de expresión o expresiones aberrantes de algún antígeno.

Recomendaciones sobre el índice de ADN

Para la obtención de la muestra y transporte, se recomienda utilizar medula ósea o sangre periférica colectada sobre EDTA con las mismas especificaciones requeridas para el Inmunofenotipado (ver sección anterior).

Se recomienda reportar los resultados según la clasificación de pacientes de acuerdo con los siguientes grupos con implicancia pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía);
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas;
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía);
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía);
- >1,44: casi tetraploidía (68-94 cromosomas).

Recomendaciones sobre estudios moleculares de la LLA en pediatría

Se recomienda la realización de estudios que involucran métodos de biología molecular en el diagnóstico de la

LLA B pediátrica (adopción de la Colegio Americano de Patólogos y de la Sociedad Americana de Hematología). Entre estos se encuentran los re-arreglos o transcritos de fusión:

- ETV6-RUNX1 o t(12;21) (p13.2;q22.1);
- BCR-ABL o t(9;22)(q34.1;q11.2);
- Translocaciones del gen KMT2A (MLL);
- La iAMP21;
- La trisomía 4 y 10.

Se recomienda, para el estudio de las LLA B, que el material colectado debe ser médula ósea en EDTA.

NO se recomienda, para el estudio de las LLA B, que el material colectado de médula ósea sea en otros tipos de anticoagulantes (ej. heparina) ya que inhiben la RT-PCR.

En la solicitud del estudio de marcadores moleculares debe especificarse el tipo de estudio que se solicita (por ej. ETV6-RUNX1 o BCR-ABL) o el perfil de estudios (por ej. marcadores moleculares para LLA B).

Se recomiendan incluir en la solicitud:

- Contaje de glóbulos blancos;
- Porcentaje de blastos;
- Edad;
- Fecha de toma de muestra;

* Mencionar si el paciente ha recibido tratamiento previo a la toma de la muestra.

Se recomienda que el reporte de resultados se encuentra en relación con la metodología utilizada (ej. PCR cualitativa vs PCR cuantitativa) y con la finalidad del estudio (ej. estudio para diagnóstico versus estudio de la enfermedad residual mínima)

Recomendaciones sobre estudios de citogenética

Se recomienda utilizar muestra de médula ósea para realizar el cariotipo

Se sugiere realizar el Cariotipo en Sangre Periférica con más de 20% de Blastos en Circulación en el caso de no poder enviar médula ósea ó la calidad de la muestra de médula no es buena.

Se recomienda el empleo de heparina como anticoagulante para realizar cariotipo, ya que otros como el EDTA, citrato (que son quelantes y atraen iones) pueden reducir la concentración de calcio del medio de cultivo, lo suficiente como para perjudicar la división celular.

Se recomienda que la muestra sea enviada lo antes posible al laboratorio; de no ser posible se debe conservar la muestra en la puerta de la heladera (5°C) hasta su envío al laboratorio, hasta máximo 24 horas.

Se recomienda que, para el análisis de cariotipo, en sangre periférica se analizan al menos 30 metafases y en muestras de médula ósea al menos 20 metafases por paciente.

Recomendaciones sobre el examen del líquido cefalorraquídeo

Se recomienda remitir de inmediato al laboratorio la muestra de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) para su procesamiento, idealmente antes de 20 min.

En caso de que no se pueda remitir la muestra de LCR al laboratorios antes de 20 minutos, se recomienda recolectar la muestra sobre un estabilizador de antígenos celulares tipo TRANS FIX, ya que retrasa la muerte celular y estabiliza los antígenos para su posterior determinación.

Se recomienda la inclusión de glucosa y de proteínas en el estudio bioquímico.

Se recomienda la valoración de los leucocitos, los hematíes y determinar la presencia o no de blastos en el estudio citológico.

Se recomienda realizar el recuento de los leucocitos en cámara de Neubauer y además realizar un extendido en lámina con tinción a fin de observar el tipo de células presentes: Linfocitos, Polimorfonucleares o Monocitos.

9. FUNDAMENTOS EN CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

Un elemento fundamental del enfoque del manejo integral en cáncer que propende la iniciativa global de C/Can corresponde a la formación de equipos multidisciplinares. Entre los profesionales que conforman el equipo, está los profesionales en cuidados paliativos pediátricos.

En el marco de la atención integral de los niños y niñas con leucemia, los cuidados paliativos corresponden al grupo de intervenciones en salud encaminadas a aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida, tanto de los pacientes como de sus familias²⁷. Si bien históricamente se ha identificado los cuidados paliativos al contexto de una condición al final de la vida, cada vez se reconoce el rol que tiene en el alivio del sufrimiento desde el inicio de la enfermedad, por lo que se busca integrarlos en los equipos multidisciplinarios de todo paciente con cáncer en general, y en los niños y niñas con leucemia en particular.

La OMS estableció en 2002 la definición de los cuidados paliativos pediátricos (CPP)²⁸:

- Implican el cuidado integral y activo del cuerpo, mente y espíritu del niño y el soporte de su familia.
- Comienzan cuando la enfermedad es diagnosticada y continúan con independencia de si el niño recibe o no el tratamiento específico para su enfermedad.
- Los proveedores de salud deben evaluar el malestar físico, psicosocial y social que afecten al niño.
- Requieren un abordaje multidisciplinar que incluye a la familia, utilizando los recursos de la comunidad incluso aunque estos sean limitados.
- Pueden realizarse en centros de atención terciaria y en el domicilio del niño.

En este sentido, los CPP pueden ser brindados en varios contextos clínicos en los cuales se busca cumplir con el objetivo de "prevenir, identificar y tratar el sufrimiento en niños con enfermedades crónicas, progresivas y avanzadas, en sus familias y en los equipos que los atienden"²⁷. Se puede plantear unas categorías de condiciones o enfermedades que son susceptibles de intervención por los equipos de CPP²⁸:

Tabla 5. Condiciones susceptibles de CPP.

Grupo	Tipo de condición	Características	Ejemplos
1	Condiciones que amenazan la vida	Enfermedades con tratamiento curativo posible que puede fallar.	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer avanzado. • Cardiopatías congénitas complejas. • Falla orgánica (cardiaca, renal, hepática).
2	Condiciones que limitan la vida	La muerte es prematura e inevitable, pero a causa del tratamiento intensivo se puede prolongar la vida con aceptable calidad de vida.	<ul style="list-style-type: none"> • SIDA. • Fibrosis quística. • Inmunodeficiencias severas. • Insuficiencia renal en diálisis o con opción de trasplante. • Insuficiencia respiratoria severa. • Epidermolisis bullosa.
3	Condiciones que limitan la vida	Condiciones progresivas sin opción de tratamiento curativo, en las que el manejo es exclusivamente paliativo.	<ul style="list-style-type: none"> • Mucopolisacaridosis. • Enfermedades neuromusculares. • Enfermedades metabólicas. • Anomalías cromosómicas. • Osteogénesis imperfecta.
4	Condiciones que limitan la vida	Condiciones irreversibles, pero no progresivas que causan vulnerabilidad extrema.	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad extrema. • Secuelas neurológicas de enfermedades infecciosas. • Injuria hipóxico-ischémica.

Fuente: Adaptada de²⁶.

Para la presente guía de manejo, se realizan las siguientes preguntas orientadoras y se elaboran unas recomendaciones generales como respuesta a las formulaciones realizadas desde el equipo de expertos clínicos.

¿Cuál es el momento en que el paciente con LLA debe ser derivado a CPP?

Se recomienda que todo niño o niña con LLA se derive a CPP para integración temprana y como parte integral del plan de tratamiento.

Considerando que unos de los objetivos de los CPP es el alivio del sufrimiento, en las definiciones dadas por la OMS está la recomendación de que los CPP se brinden desde el momento del diagnóstico, y que se continúen con la fase de tratamiento como parte activa del manejo. A esto se le llama integración temprana (27), permitiendo mejorar la tolerancia del niño y niña al tratamiento específico para

la LLA, se fortalece el apoyo ofrecido a la familia, lo que redundará en garantizar la continuidad del tratamiento.

¿Cómo debe estar conformado los equipos de CPP?

Se sugiere que los CPP puedan ser ofrecidos por todo profesional de la salud que participa en la atención de los niños con LLA, que tengan una formación básica o avanzada en el tema. Los profesionales especializados en CPP serían los líderes del plan de manejo paliativo, apoyado y facilitado por los demás profesionales de la salud, en el marco de los equipos multidisciplinarios.

Los CPP pueden ser ofrecidos por²⁷:

- Profesionales de salud de la atención primaria;
- Profesionales especialistas en la atención del cáncer infantil;
- Especialistas en cuidados paliativos.

Este grupo de profesionales pueden brindar cuidados paliativos de acuerdo con su alcance y ámbito de la atención, con el fin de que los niños y niñas con LLA puedan recibir un manejo integral tanto en los servicios ambulatorios como en los servicios hospitalarios y domiciliarios.

En un escenario ideal, la intervención por un especialista en CPP se debería solicitar cuando el riesgo y complejidad del sufrimiento es alta, cuando a pesar del manejo instaurado no se ha alcanzado un alivio óptimo, o para apoyo complementario para temas de afrontamiento de la enfermedad por parte de la familia y el paciente²⁷.

Este escenario dependerá tanto de la oferta de especialistas en CPP en el territorio, como de la capacitación idónea de los demás profesionales de la salud, y la gestión adecuada de barreras de acceso.

¿Cuál es la recomendación para establecer una comunicación efectiva con el paciente con LLA y su familia?

Se recomienda utilizar el protocolo SPIKES para establecer una comunicación efectiva con el paciente con LLA y su familia.

La comunicación hace parte esencial del relacionamiento de los profesionales de la salud con el paciente y sus familiares. Una comunicación efectiva en el contexto de los cuidados paliativos se caracteriza por²⁹:

- Permite la toma de decisiones compartida entre el niño, la familia y el equipo de profesionales de la salud;
- Construye un vínculo de confianza entre el paciente, la familia y el equipo de atención;
- Favorece la adherencia a las recomendaciones de los cuidados en salud.

La comunicación efectiva es importante al momento de dar malas noticias. En este sentido, se ha propuesto el Protocolo SPIKE como herramienta para comunicar malas noticias, ya que permite recolectar información sobre el paciente, transmite la información de naturaleza médica, provee apoyo al paciente y obtiene la colaboración del paciente y la familia para el desarrollo de planes de tratamiento²⁹.

El protocolo SPIKES es una sigla (en inglés) que describe los seis pasos que lo constituyen:

- PASO 1: Preparar el escenario;
- PASO 2: Percepción. ¿Qué saben el niño y su familia?;
- PASO 3: Invitación. ¿Cuánto quieren saber el niño y su familia?;
- PASO 4 Conocimiento. Compartir información;
- PASO 5. Emociones. Responder con empatía a los sentimientos;
- PASO 6: Pensando el después. Cierre y planificación del seguimiento.

¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor agudo en niños?

Se recomienda utilizar la estrategia de dos pasos (o escalera analgésica de dos pasos) para el manejo del dolor agudo en niños con LLA.

En aquellos casos en los que el dolor es constante, se recomienda que los analgésicos se administren a intervalos regulares y no a libre demanda, con estrecha vigilancia de aparición de efectos adversos.

Se sugiere, en la medida de lo posible, utilizar la vía oral como ruta de administración de los medicamentos analgésicos.

La OMS ha propuesto una estrategia para el manejo del dolor agudo en niños con enfermedades que amenazan la vida, la cual consiste en cuatro principios³⁰:

- 1) Escalera analgésica de dos pasos;
- 2) Administración a intervalos regulares;
- 3) Uso de una ruta apropiada para la administración de analgésicos;
- 4) Adaptación individual del tratamiento a cada niño.

La estrategia de dos pasos establece el inicio del manejo farmacológico del dolor con acetaminofén (paracetamol) e ibuprofeno como analgésico de primer escalón, es decir, manejo del dolor leve. Las dosis recomendadas son:

- **Acetaminofén:** 10-15 mg/kg VO/rectal/IV cada 4-6 horas (dosis límite: 75 mg/kg/día).
- **Ibuprofeno:** 5-10 mg/kg VO cada 6 horas (dosis límite 2400 mg/día). Aplica solo a mayores de 3 meses de vida.

Como alternativas, se puede administrar ketorolac o celecoxib, considerando los potenciales efectos adversos.

Para el dolor moderado a severo, la OMS recomienda su segundo escalón, en el cual se encuentra el uso de opioides. La morfina es el medicamento de elección, y como alternativas se pueden administrar metadona, oxicodona, hidromorfona. Las dosis recomendadas para uso de morfina se describen en la siguiente tabla:

Tabla 6. Dosis iniciales de morfina para niños de 1 a 12 años.

Vía de administración	Dosis inicial
Oral (liberación inmediata)	1-2 años: 0.2-0.4 mg/kg cada 4 horas 2-12 años: 0.2-0.5 mg/kg cada 4 horas
Oral (liberación prolongada)	0.2-0.8 mg/kg cada 12 horas
Inyección IV - SC	1-2 años: 0.1 mg/kg cada 4 horas 2-12 años: 0.1-0.2 mg/kg cada 4 horas (máximo de 2.5 mg por dosis)
Infusión IV	Dosis IV inicial de 0.1-0.2 mg/kg, seguidos de 0.02-0.03 mg/kg/h
Infusión SC	0.02 mg/kg/h

Fuente: Referencia³⁰.

En aquellos casos en los que el dolor es constante, se recomienda que los analgésicos se administren a intervalos regulares y no a libre demanda, con estrecha vigilancia de aparición de efectos adversos. Esta estrategia es la denominada "dosis por reloj".

Otro aspecto para considerar es que los analgésicos se deben administrar por la vía más simple, efectiva y menos costosa, denominada estrategia de “la ruta apropiada”. En este orden de ideas, la vía oral es la ruta más conveniente y menos costosa, a la vez que es la preferida por niños y sus familiares³⁰.

¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor neuropático en niños?

Se recomienda utilizar un abordaje integrado y multimodal para el manejo del dolor neuropático en niños con LLA, que incluya medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Considerando los diversos mecanismos fisiopatológicos, se han propuesto ocho estrategias para el manejo del dolor neuropático en niños. Estas ocho estrategias no deben considerarse como una secuencia rígida a seguir, sino como un abordaje el cual dependerá de las condiciones individuales de cada niño con dolor neuropático, es decir, la intensidad del dolor, la causa del dolor, la edad, etc³¹.

Primera estrategia: Tratar las causas reversibles

Se debe propender por la identificación de la causa subyacente del dolor neuropático y brindar el tratamiento específico para ello, sobre todo si es reversible. En este sentido, la radioterapia, la quimioterapia o el uso de corticosteroides son parte del manejo del dolor neuropático cuando éste se debe a compresión de algún nervio.

Segunda estrategia: Terapias integrativas

En esta estrategia se propone el uso de medidas de apoyo y modalidades no farmacológicas como complemento al tratamiento farmacológico analgésico, como lo son: medicina de rehabilitación (estimulación nerviosa transcutánea, fisioterapia), medicina conductual (para manejo del insomnio o ansiedad, por ejemplo), u otras técnicas especializadas.

Tercera estrategia: uso de AINES y opioides

Se promueve el manejo analgésico de dos pasos, previamente descrito. Se destaca que “no hay evidencia de que el dolor neuropático no responda a los opioides”.

Cuarta estrategia: medicamentos coadyuvantes como antidepresivos o anti-convulsivantes

El uso de este tipo de medicamentos potencial la eficacia de analgésicos primarios, y se pueden añadir en cualquiera de los dos pasos de la escalera analgésica.

Quinta estrategia: medicamentos coadyuvantes para dolor localizado

Esta estrategia hace referencia al uso de lidocaína, y anestésicos similares, que ayudan a aliviar el dolor neuropático cuando éste es localizado. La lidocaína está contraindicada en disfunción hepática grave.

Sexta estrategia: rotación o combinación de medicamentos coadyuvantes

Si a pesar de la utilización de estrategias previas, el dolor no ha mejorado de manera considerable, se pueden optar por rotar los medicamentos coadyuvantes, o agregar otro con un mecanismo de acción diferente.

Séptima estrategia: medicamentos coadyuvantes de segunda o tercera línea

Se refiere al uso de medicamentos tipo bloqueadores del receptor MNDA (ketamina, metadona), benzodiazepinas, agonistas adrenérgicos D-2 o capsaicina tópica.

Octava estrategia: procedimientos analgésicos invasivos

Es la estrategia que se optaría si las anteriores han falla en el alivio del dolor neuropático. En esta estrategia está el uso de anestesia regional, liderada por un profesional especialista en dolor.

¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor por procedimientos en niños?

Se recomienda el uso de una estrategia multimodal para el manejo del dolor asociado a procedimientos.

Tanto para procedimientos diagnósticos, como para tratamiento y seguimiento en niños con LLA, se debe incurrir en procedimientos dolorosos. Es fundamental garantizar las medidas necesarias para reducir el dolor al máximo. En este sentido, se han propuestos diferentes modalidades que, de manera conjunta, generan una

estrategia integrativa para aumentar el confort de los niños durante procedimientos dolorosos³².

Entre las modalidades no farmacológicas están:

Distracción: son un modo fundamental que mejora la experiencia del niño, disminuyendo el miedo, la ansiedad y el dolor. Puede hacerse desviando la mirada (aunque no debe prohibirse pues está bien que desee conocer que están haciendo en su cuerpo), contando un cuento conocido, uso de títeres, o reproducción de dibujos animados.

Respiración diafragmática o abdominal: técnica útil y fácil de enseñar, en la que se busca reducir la respiración rápida y superficial que suele desencadenar el dolor. Se pueden hacer que el niño coloque su mano en el abdomen y pedirle que trate de subirla y bajarla con su respiración.

Entre las modalidades farmacológicas están:

Anestésicos tópicos: se prefiere en procedimientos dolorosos con agujas, como son punciones, inyecciones, etc., en los que la adición de un anestésico tópico local reduce el dolor del procedimiento. Se puede utilizar lidocaína más prilocaína, lidocaína al 4% y tetracaína al 4%. La elección dependerá del acceso y costo de cada medicamento.

Sacarosa: la administración de sacarosa es efectiva en dolor leve a moderado relacionado con procedimientos en niños menores de 12 meses de edad.

Opioides: recomendados en procedimientos que generan dolor moderado a intenso, siendo la morfina la opción preferente. Cuando se utiliza por vía oral, el efecto máximo se obtiene al cabo de 1 hora después de la administración.

Sedación: es una opción cuando se considera que las anteriores modalidades no garantizarían un adecuado control del dolor por procedimiento, ya sea porque se trata de un procedimiento complejo, o porque el paciente se encuentra muy asustado y nervioso antes del mismo. Importante resaltar que la sedación es adicional a otra modalidad analgésica, es decir, no la reemplaza. Dependiendo del procedimiento, se puede utilizar sedación mínima (o ansiolítica), sedación moderada (o consciente), sedación profunda y anestesia general. Las dos últimas requieren de garantizar la vía aérea, ya que se compromete la ventilación.

¿Cuál es la estrategia para el manejo del dolor crónico en niños?

Se sugiere realizar un abordaje integral del manejo del dolor crónico en niños con LLA en el cual se identifique y trate causas subyacentes, se fomente una comunicación efectiva y que la atención esté a cargo de un equipo multidisciplinario.

El dolor crónico en niños se define como un dolor de más de 3 meses de duración, que se acompaña por una disminución de sus actividades diarias (asistir a la escuela, actividades sociales) y que los estudios no evidencia una patología de base. También se caracteriza por dolor persistente a pesar de que el cuadro patológico inicial ya ha sido resuelto³³.

Dadas estas particularidades del dolor crónico, se recomienda realizar un abordaje integral, el cual se puede describir en tres pasos (33):

Paso 1: Evaluación de situaciones específicas. Hay ciertos síndromes de dolor crónico que es importante identificar para acotar el enfoque terapéutico. Se resalta:

- Dolor regional complejo;
- Fibromialgia juvenil;
- Dolor idiopático difuso;
- Dolor idiopático localizado;
- Cefalea;
- Dolor abdominal funcional.

Cada uno de estos síndromes dolorosos tienen sus criterios diagnósticos, que va más allá de este capítulo de la guía. No obstante, es un marco de referencia general para hacer un diagnóstico sindromático del dolor crónico del paciente, lo cual permite brindar un tratamiento más específico.

Adicionalmente, es importante tener en cuenta signos de alarma que implican la necesidad de profundizar en el proceso diagnóstico del dolor crónico.

Paso 2: Comunicación con el niño. Es muy importante la comunicación efectiva tanto con el niño como con los familiares, como ya se ha comentado en apartados previos. El equipo de salud debe validar y reconocer la experiencia del dolor en el niño, y en ningún momento minimizar el dolor ante la falta de una causa en particular.

Paso 3: Tratamiento. Se recomienda que el abordaje sea realizado por un equipo multidisciplinario, que involucre profesionales con formación base en lo psico-social. Así mismo, manejar el dolor “reagudizado” por periodos cortos de tiempo, ya que en dolor crónico la eficacia de los analgésicos es muy limitada, incluyendo los opioides. El manejo puede complementarse con terapia física o psicoterapia.

¿Cuál es la recomendación para el manejo de síntomas respiratorios en niños?

Se recomienda utilizar morfina como medicamentos de primera opción para el manejo de la disnea en niños con LLA, una vez se haya descartado causas reversibles.

Se recomienda utilizar medidas no farmacológicas como manejo inicial de las secreciones excesivas respiratorias en niños con LLA, una vez se haya descartado causas reversibles. Se sugiere utilizar medicamentos solo en caso de cronicidad.

Se recomienda identificar y tratar causas subyacentes para el manejo de la tos en niños con LLA, complementándose con medidas no farmacológicas.

Se abordan tres síntomas respiratorios: disnea, secreciones respiratorias excesivas y tos.

Respecto a la disnea, se deben indagar por las causas subyacente como parte inicial del manejo. Entre las causas, puede encontrarse broncoespasmo, edema pulmonar, derrame, exceso de secreciones, mala deglución o anemia³⁴. Una vez identificada la causa, se procede al tratamiento específico de la misma.

Por otro lado, se puede brindar un manejo dirigido al alivio de la disnea mediante el uso de opioides fuertes, como lo son la morfina, el fentanilo, la hidromorfona y la oxycodona. Como se mencionó previamente, se debe en lo posible preferir la vía oral por sobre otras, iniciando con el 25-50% de la dosis recomendada si el niño nunca ha recibido opioides.

También se cuenta como alternativa el uso de benzodiazepinas, si bien requieren de supervisión médica estrecha debido a su efecto depresor sobre el sistema respiratorio. Dentro de este grupo de medicamentos están el Lorazepam y el midazolam.

El uso de oxígeno aun es controversial en el manejo de la disnea, por lo que se recomienda que su utilización sea a discrecionalidad del médico tratante.

En relación con las secreciones respiratorias excesivas, las cuales resultan de la acumulación de sialorrea excesiva o secreciones pulmonares, es importante realizar una valoración clínica completa, ya que la causa podría ser identificada³⁴. Algunos factores que contribuyen el exceso de secreciones respiratorias son: sobrecarga hídrica secundaria a nutrición o hidratación artificial, movilización escasa o aumento en la producción de secreciones pulmonares, alergias estacionales, asma, o efectos secundarios de algunos medicamentos (ejemplo, risperidona, benzodiacepinas).

El manejo se fundamenta en intervenciones no farmacológicas, como la kinesiología respiratoria o uso de dispositivos para movilizar secreciones y/o estimular la tos. En cuanto a intervenciones farmacológicas, se suele utilizar cuando este síntoma se ha tornado crónico; se puede utilizar fármacos colinérgicos (glicopirrolato, escopolamina, ipratropio, atropina), corticoides inhalados, nebulización de solución salina hipertónica al 3%, o antibióticos cuando se ha identificado una causa infecciosa.

También se puede utilizar agentes mucolíticos, si bien se sugiere que su uso se discuta con especialistas en neumología pediátrica. Dentro de este grupo están la N-acetilcisteína.

Finalmente, la tos es el tercer síntoma respiratorio que se aborda en esta sección. Similar a lo expuesto anteriormente, es fundamental identificar y tratar causas subyacentes reversibles³⁴.

Se puede recomendar medidas no farmacológicas como la humidificación del aire y la nebulización salina. Por otro lado, las medidas farmacológicas están dirigidas a la fuente de la tos, como es el uso de broncodilatadores, y tratamiento oncoespecífico para reducción del tumor cuando éste es la causa de la tos.

Los medicamentos supresores de la tos se pueden utilizar cuando hay tos seca angustiante para el paciente, tos nocturna que perturba el sueño, o tos en un niño muy débil para realizar una expectoración efectiva.

¿Cuál es la recomendación para el manejo de síntomas neurológicos en niños?

Se recomienda direccionar a un servicio de urgencias para manejo integral ante la sospecha clínica de compresión medular.

Se recomienda identificar y tratar las causas subyacentes en caso de un episodio convulsivo, junto con el uso de benzodiazepinas como medicamentos de primera línea.

Se recomienda realizar un abordaje multidisciplinario para el manejo de espasticidad en niños con LLA.

En esta sección se abordan los siguientes síntomas: compresión medular, convulsiones, y espasticidad.

La compresión medular es una emergencia médica, y puede ser reversible si se diagnostica y trata precozmente³⁵. Este cuadro clínico puede presentarse en tres momentos:

- **Signos y síntomas tempranos:** es frecuente la presencia de dolor dorsal o lumbar difuso, inespecífico, que empeora al acostarse. Algunos niños pueden presentar un dolor referido a abdomen. A veces pueden presentarse con síntomas neuropáticos con irradiación radicular. Muchos pacientes presentan este cuadro durante semanas o meses antes del manifestarse el déficit neurológico.
- **Signos y síntomas intermedios:** el cuadro clínico progresa a debilidad, trastorno de la marcha (a veces percibido como “torpeza”), y pérdida de la sensibilidad en el territorio neurológico afectado.
- **Signos y síntomas tardíos:** es cuando aparece la disfunción autonómica, manifestada en retención urinaria y/o constipación. En estos casos, la compresión medular puede progresar rápidamente hasta una parálisis irreversible, en un término de horas o días.

En un principio, el tratamiento está encaminado a revertir la compresión medular, si bien esto dependerá del estado general de salud del niño, su pronóstico y sus objetivos del cuidado.

En relación con las convulsiones, el manejo inicia con una anamnesis completa y un examen físico exhaustivo, para establecer un diagnóstico diferencial completo

y apropiado³⁵. En lo posible, se debe brindar el tratamiento específico a la causa subyacente como lo son las infecciones, la hipertensión endocraneal y los cambios metabólicos.

Está indicado el manejo farmacológico con benzodiazepina, considerado como el tratamiento de primera línea.

Un elemento fundamental es proveer información y elaborar un plan de cuidados para el manejo de convulsiones por parte de los padres y familiares.

Finalmente, respecto a la espasticidad, es importante señalar que este síntoma no es doloroso en sí mismo. No obstante, el dolor aparece cuando el aumento del tono muscular genera inflamación o daño musculoesquelético, o cuando se desencadena un espasmo muscular³⁵. Como parte del manejo, es necesario identificar factores que exacerban la espasticidad que en muchos casos son tratables. Entre los factores “gatillo” están:

- Factores gastrointestinales: reflujo gastrointestinal, intolerancia alimentaria, constipación neurógena, distensión abdominal, litiasis biliar;
- Factores musculoesqueléticos: esguince, subluxación, fractura patológica, dolor postquirúrgico, artritis, mielopatía;
- Factores respiratorios: neumonía aspirativa recurrente, cefalea por hipercarbia crónica;
- Factores dentales: caries dental;
- Factores cutáneos: micosis cutáneas, úlceras;
- Factores genitourinarios: reflujo vesico-ureteral, infecciones del tracto urinario, litiasis renal.

Los objetivos del tratamiento de la espasticidad están encaminados a mejorar el confort, minimizar la aparición de contracturas, y en lo posible, mejorar la funcionalidad. Entre los tratamientos farmacológicos se encuentra el uso de toxina botulínica tipo A, las benzodiazepinas, los agonistas alfa-2 adrenérgicos, el baclofeno y el dantroleno.

10. ROL DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DEL NIÑO O NIÑA CON LLA

La esencia del profesional de enfermería en la experiencia del paciente con LLA y sus familiares o cuidadores es el alivio del sufrimiento, la protección, la educación, así como el diagnóstico y tratamiento de su respuesta humana a la LLA. El objetivo es ayudar al paciente y a su familia a llevar a cabo y mantener acciones de

cuidados del niño y autocuidado para conservar la salud y la vida, recuperarse de la LLA y afrontar sus consecuencias. Al llevar a cabo un plan de cuidados se revisan los recursos, se determinan las prioridades y se proveen cuidados efectivos tomando en cuenta las consideraciones y deseos del paciente a lo largo de un proceso de atención de calidad³⁶.

10.1. Aspectos para tener en cuenta en la educación a los padres

Una actividad fundamental en el proceso de atención de los niños con LLA está relacionado con la información y educación que reciben los padres y familiares. Es importante que los padres y familiares tenga una mejor disposición para recibir la información que les brinda los profesionales de la salud, lo cual facilita la comprensión de ésta e incorpora estos conocimientos en la toma de decisiones y conductas, en el marco de la atención de niño con LLA.

En este sentido, el profesional genera unos diagnósticos de enfermería de duelo, miedo, compromiso de la resiliencia individual y riesgo de tensión espiritual, relacionado con el diagnóstico reciente de LLA.

El rol del profesional de enfermería es clave en este proceso, sobre todo cuando se ha realizado recientemente en el diagnóstico en el niño. Para ello, se han planteado tres fases de la relación del profesional de enfermería con el niño y sus familiares o cuidadores³⁷:

Fase de orientación: se plantea el escenario para la relación y se presentan los objetivos. Se discute acerca de los sentimientos y se desarrollan estrategias para la resolución de problemas.

Fase de trabajo: se explican las intervenciones para alcanzar los objetivos.

Fase de finalización: se resumen los avances, y se evalúa la consecución de los objetivos.

Estas fases, en conjunto, se facilitan mediante la ejecución de los siguientes elementos: formalidad, atención, empatía, autenticidad, respeto y concreción.

Es primordial que el profesional de enfermería establezca una relación terapéutica efectiva y de confianza, antes de transmitir toda la información técnica y sofisticada a los padres y cuidadores. Para ello, se recomienda tener en cuenta la comunicación y sus barreras.

La evaluación de la retroalimentación de los padres o cuidadores es importante ya que permite clarificar malentendidos o mensajes poco claros. Hay que tener en cuenta:

- Utilizar los medios y recursos disponibles;
- Forma en que se dialoga (velocidad, claridad y tacto);
- Escucha activa;
- Mirar a la otra persona, postura abierta, e inclinación (lenguaje no verbal);
- Congruencia entre mensajes verbales y no verbales,
- Mensajes concretos (la ansiedad afecta las funciones cognitivas),
- Empatía.

Para abordar las barreras de comunicación se recomienda evitar:

- Aconsejar;
- Aprobar lo que el cuidador dice. Se debe clarificar;
- Dar generalizaciones;
- Una actitud defensiva;
- Cambios de tema;
- Transferencia.

Otro diagnóstico de enfermería que surge en el contexto mencionado es la sobrecarga por estrés. La meta de enfermería es apoyar a los padres y cuidadores para que desarrollen una respuesta adaptativa al estrés (37). Una respuesta adaptativa al estrés implica:

- Capacidad para resolución de problemas;
- Activación de la red de apoyo familiar y comunitaria;
- Afrontamiento eficaz.

El profesional de enfermería realiza un abordaje cognitivo, identificación de agentes estresantes y, en caso de ser posible, cambiar actividades productoras de estrés por actividades que alivien el estrés.

Otro diagnóstico de enfermería es Conocimiento deficiente (Necesidad de aprendizaje respecto al proceso que va a vivir el niño por la LLA, su tratamiento y cuidadores en casa). En la enseñanza del paciente y la familia para la asistencia en el hogar tras el tratamiento de la leucemia el profesional de enfermería realiza las siguientes acciones³⁸:

- Fomentar el autocuidado respecto a
 - Medidas de higiene y su importancia;
 - Higiene oral el uso del cepillo suave y evitar la seda dental;
 - Notificación rápida al servicio de salud lesiones, hemorragias o signos de infección;
 - Mantenimiento del equilibrio actividad reposo;

- Dar información acerca de la leucemia y su tratamiento
 - Sobre la función de la médula ósea, fisiopatología de la leucemia y posibles complicaciones de la enfermedad;
 - Pronóstico de la enfermedad;
 - Medidas terapéuticas como quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea o células madre, su propósito y efectos, dónde se puede realizar el tratamiento y posibles efectos adversos.;
 - Recursos comunitarios para pacientes con leucemia;

- Explicar en qué consiste la prevención de las infecciones y las lesiones
 - Lavado de manos, evitar personas enfermas y sitios concurridos;
 - Lavado de frutas y verduras y almacenamiento adecuado de los alimentos;
 - Higiene dental;
 - Qué cosas notificar: Fiebre escalofríos, dolor urente con la micción, orina de mal olor, secreciones vaginales o rectales, lesiones cutáneas;
 - Evitar deportes de contacto y ejercicio agotados;
 - Aumento del consumo de fibra en la dieta, prevenir el estreñimiento.
 - Evitar supositorios rectales;
 - Importancia de comunicar cualquier hemorragia (epistaxis, hemorragia rectal, vómitos de sangre, presencia de sangre en la orina, sangrado gingival, hematomas o colecciones de sangre por debajo de la piel) o cambios del comportamiento:

- Promover la nutrición adecuada
 - Ingesta de varias comidas poco abundantes, comidas pobres en grasa y ricas en calorías y toma de 5 a 8 vasos de agua diarios;
 - Notificar pérdida de peso, pérdida de apetito o incapacidad de comer durante 24 horas;
 - Consulta de necesidades dietéticas con un nutricionista;

- Terapias complementarias
 - No se ha demostrado hasta el momento que ningún aporte beneficios mantenidos en el tratamiento de la leucemia. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia del entrenamiento en la capacidad de afrontamiento (relajación y visualización de imágenes).

10.2. Pautas generales de enfermería en la admisión al servicio de quimioterapia

La admisión a los servicios de hospital de día e internación para inicio y continuidad de la quimioterapia representa un momento significativo en el proceso de atención, tanto para el niño y sus padres o cuidadores, ya que de la experiencia inicial dependerá la adherencia al tratamiento y se garantiza en gran medida el seguimiento.

Dado que se trata de la exposición del niño a un entorno hospitalario, el profesional de enfermería puede generar un diagnóstico de riesgo de infección, ante lo cual se recomienda las acciones a seguir³⁸:

- Notificación rápida ante una manifestación de infección.
- Medidas de protección frente a la infección:
 - Aislamiento de protección indicada.
 - Lavado de manos;
 - Higiene adecuada;
 - Limitar visita de personas con refriado o con signos de infección;
 - Higiene oral tras cada comida;
 - Evitar en lo posible intervenciones invasivas.
- Monitorización de constantes vitales, temperatura y saturación de oxígeno en intervalos regulares, idealmente cada 4 horas. Se debe informar picos de temperatura, escalofríos, taquipnea, taquicardia, inquietud, cambios en la saturación de oxígeno, hipotensión.
- Monitorización del recuento de neutrófilos. (aumento del riesgo de infección):
 - 2000-2500 ausencia de riesgo;
 - 1000-2000 riesgo mínimo;
 - 500-1000 riesgo moderado;
 - Inferior a 500 riesgo importante.
- Explicación de las precauciones y limitaciones frente a la infección y su fundamento.
- Explicación de que se trata de medidas temporales.

Otro diagnóstico de enfermería es nutrición desequilibrada, en las que el profesional de enfermería realiza:

- Medición del peso en forma regular y valoración de adelgazamiento.
- Determinación de malnutrición, es decir, pérdida del 10-20% del peso inicial.
- Recomendación de una ingesta mínima, ya que el cáncer aumenta las necesidades metabólicas basales.

- Valoración de factores que causan o contribuyen a ingesta inadecuada de líquidos y alimentos.
 - Cuidados de la boca antes y después de las comidas, con cepillo suave;
 - Aporte de líquidos de diferentes texturas y sabores;
 - Aumento del consumo de líquidos;
 - Disminución en la ingesta de lácteos;
 - Ayuda para colocarse al comer:
 - Ambiente limpio y sin olores;
 - Medicamentos para el dolor y náuseas 30 minutos antes de las comidas, si está indicado;
 - Descanso antes de las comidas;
 - Comidas frecuentes pobres en grasa y ricas en calorías;
 - Aporte de suplementos nutricionales;
 - Evitar intervenciones dolorosas justo después de las comidas;
 - Tomar medidas a mejorar la tolerancia a los alimentos, y evitar los muy dulces o grasos.
- Tener en cuenta las dificultades para la ingesta adecuada mejora la respuesta al tratamiento, disminuye la morbimortalidad, disminuye los efectos adversos y aumenta la calidad de vida:
 - Anorexia;
 - Náuseas;
 - Vómitos;
 - Diarrea;
 - Estomatitis;
 - Cambios en el gusto;
 - Disfagia.

Otro diagnóstico de enfermería es alteración de las mucosas. El profesional de enfermería realiza³⁸:

- Inspección de región bucal, encías, región sublingual, faringe. La rotura aumenta el riesgo de infección y hemorragia, provoca dolor e incomodidad;
- Toma de cultivo de cualquier lesión;
- Apoyo en la higiene oral y aplicación de vaselina en los labios;
- Promoción del uso del cepillo suave;
- Administración de medicamentos para el dolor e infección indicados;
- Restricción del uso de enjuagues con alcohol, zumos cítricos, alimentos con especias, alimentos muy fríos o calientes o crujientes;
- Administración de bebidas frescas frecuentemente, al menos cada 2 horas.

Otro diagnóstico de enfermería es la presencia de sangrado (hemorragias). El profesional de enfermería realiza las siguientes acciones³⁸:

- En cada turno, controla presencia de hemorragias, petequias, equimosis, y púrpuras;

- Revisión de constantes vitales cada 4 horas;
- Revisión de encías, membranas nasales y conjuntiva;
- Revisión de presencia de sangre en heces, vómito y orina;
- Revisión de presencia de hemorragias vaginales;
- Revisión de lugares de punción;
- Revisión de cambios neurológicos; cefalea, cambios de la agudeza visual, alteraciones del estado mental, bajo nivel de conciencia, convulsiones.
- Revisión de presencia de dolor epigástrico, disminución de ruidos intestinales, aumentos del perímetro abdominal, rigidez o defensa abdominal;
- Evitar procedimientos invasivos;
- Presión de 3-5 minutos sobre puntos de inyección, y de 15-20 minutos sobre vasos arteriales.

Otro diagnóstico de enfermería es el duelo anticipado. El duelo anticipado está relacionado con la pérdida de la función de independencia, del aspecto normal, de los amigos, de la autoestima, y del yo. El profesional de enfermería realiza las siguientes acciones³⁸:

- Comentar con el paciente y los familiares los roles;
- Realizar acciones para disminución del estrés;
- Utilizar la comunicación terapéutica;
- Aportar información sobre participación en grupos de autoayuda y establecer las derivaciones precisas;

11. PLAN DE ACTUALIZACIÓN

Se reconoce que el progreso del desarrollo de tecnologías en salud es creciente y cada vez se dispone de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas a nivel global, en especial en lo referente al manejo integral del paciente con cáncer. Es por ello por lo que se recomienda realizar una revisión y actualización de esta guía dentro de tres años, o antes, de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia que pueda cambiar recomendaciones enunciadas en la presente guía.

Así mismo, se sugiere el establecimiento de un grupo técnico encargado del monitoreo regular de la literatura y de lo publicado por organizaciones nacionales e internacionales, encaminado a la identificación de elementos nuevos que ameriten una actualización anticipada de esta guía, en especial, si el impacto redundaría en una mejor calidad de la atención y mejores resultados en salud.

12. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

Tal como está establecido en los lineamientos de C/Can para la elaboración de guías de manejo:

- La implementación por etapas es un proceso evolutivo que requiere una adaptación continua a medida que los sistemas mejoran;
- A medida la implementación se lleve a cabo se requerirá de un seguimiento continuo para poder evaluar el grado de que el sistema está mejorando;
- Las revisiones de las guías deben considerarse de forma esporádica (de uno a dos años), según resultados observados;

Si bien la facilidad o no de la implementación de esta guía dependerá en gran medida de su alcance y de los objetivos que nos hemos propuestos, se pueden hacer algunas recomendaciones generales. Basados en el marco teórico del “conocimiento para la acción”³⁹, mediante el cual se plantea traducir el conocimiento en implementación:

- 1) Identificar y aclarar la problemática;
- 2) Identificar, revisar y seleccionar el conocimiento que provee una solución;
- 3) Adaptar o “personalizar” el conocimiento al contexto local;
- 4) Analizar determinantes locales para el uso del conocimiento;
- 5) Seleccionar, ajustar e implementar las intervenciones para promover el uso del conocimiento;
- 6) Monitorear la captación, evaluación del impacto del uso del conocimiento, y mantenerlo.

Tal como lo establece Graham y colaboradores⁴⁰, “la aceptación del conocimiento puede verse influida por las cuestiones relacionadas con el conocimiento que se adoptará, los posibles adoptantes y el contexto o entorno en el que se utilizará el conocimiento”. Lo anterior incluye una “evaluación de barreras [pues] aquellos que desean generar un cambio (implementadores o agentes de cambio) deben evaluar las barreras potenciales que pueden impedir o limitar la captación del conocimiento [y así] estas barreras puedan ser dirigidas y, con suerte, superadas o disminuidas por las estrategias de intervención. La evaluación de barreras también debe identificar apoyos o facilitadores que puedan aprovecharse”.

Una de las barreras más importantes que puede encontrarse el grupo desarrollador está relacionada con las actitudes y comportamientos de los profesionales de la salud en cuanto al grado de adherencia a las recomendaciones⁴¹. Tales barreras pueden ser causas por:

- Falta de familiaridad: Se cree que no se llegará a tener impacto.
- Falta de disponibilidad: Disponibilidad para estar informado.

- Desacuerdo con las recomendaciones: Interpretación de la evidencia, aplicabilidad al paciente, no manejo de costo-efectividad, desconfianza del grupo desarrollador, visión de “libro de cocina”, desafío a la autonomía, no prácticas.
- Falta de expectativas por el resultado: Se cree que no se llegará a tener impacto.
- Falta de auto-eficacia: Se cree que no es capaz de efectuar lo recomendado.
- Falta de motivación: Inercia clínica.
- Factores asociados al paciente: Dificultad para reconciliar las preferencias del paciente con las recomendaciones.
- Factores asociados a las recomendaciones / intervenciones: Presencia de contradicciones, complejidad en la recomendación.
- Factores ambientales: Escasez de tiempo y recursos, restricciones organizacionales, falta de incentivos monetarios, aspectos culturales.

No obstante, una revisión sistemática publicada en 2008⁴², evaluó la eficacia de algunas estrategias de implementación de GPC. Sus conclusiones pueden ser llevadas al ámbito de implementación de guías clínicas. Las estrategias más efectivas fueron:

- Sistemas de soporte de decisión / recordatorios.
- Encuentros educativos / educación interactiva.
- Detalles académicos (material promocional).
- Contenido “confiable” de la GPC (credenciales de desarrolladores, nivel de evidencia).
- Intervenciones multifacéticas (y masivas).

Las estrategias de implementación con eficacia dudosa fueron:

- Auditoria / revisión por pares.
- Incentivos financieros.
- Opinión de líder local.
- Medios masivos como única intervención.
- GPC “muy” específicas para algunos tipos de pacientes.

Lo anterior pretender servir de insumo para el proceso de implementación, el cual deberá ser “individualizado” a cada proveedor de salud y de acuerdo con su alcance y rol en el proceso de atención de los niños con LLA.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395:1149-62.
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):47-60.
3. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-31.
5. Bhatnagar N, Qureshi A, Hall G. Leukaemias: a review. *Paediatr Child Health*. noviembre de 2017;27(11):489-94.
6. IARC. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, leukaemia, leukaemia, both sexes, ages 0-19 [Internet]. 2020 [citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/>
7. Kruse, Abdel-Azim, Kim, Ruan, Phan, Ogana, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1054.
8. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017;4(5):e202-17.
9. Torres-Roman JS, Valcarcel B, Guerra-Canchari P, Santos CAD, Barbosa IR, La Vecchia C, et al. Leukemia mortality in children from Latin America: trends and predictions to 2030. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):511.
10. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. 1.a ed. Estados Unidos: OPS (Organización Panamericana de la Salud); 2018. 92 p.
11. The AGREE Research Trust,. INSTRUMENTO AGREE II. INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA. The AGREE Research Trust,; 2009 p. 57.
12. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA [Internet]. IETSI-EsSalud; 2019. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/GPC_LLA_Version_extensa
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes. [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Leucemia.pdf
14. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2021 [Internet]. NCCN; 2020. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>

15. Lemir de Zelada, Ofelia, Rodríguez Alvear, María Stella, Fernández, Silva, Jiménez de Samudio, Angélica, Cabrera, Natalia. Guías para el diagnóstico laboratorial de las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría. Asunción: Fundación RENACI; 2020.
16. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez [Internet]. OPS; 2014 [citado 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34851/9789275318461-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894-901.
18. Weinkauff R, Estey EH, Huh Y, Hirsch-Ginsberg C, Andreeff M, Keating M, et al. Use of Peripheral Blood Blasts us Bone Marrow Blasts for Diagnosis of Acute Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:733-40.
19. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hassersjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(10):1342-93.
20. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-43.
21. de Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, et al. Initial Diagnostic Work-Up of Acute Leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):239-53.
22. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):255-64.
23. Neale GAM, Coustan-Smith E, Stow P, Pan Q, Chen X, Pui CH, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18(5):934-8.
24. Pui CH, Rai SN, Ribeiro RC, Evans WE. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2003;10.
25. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia: Body Composition in Pediatric All. *Cancer*. 2018;124(21):4248-59.
26. Children's Oncology Group. Long-term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adults Cancer, Version 5.0 [Internet]. Children's Oncology Group; 2018 [citado 6 de febrero de 2022]. Disponible en: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf
27. EPEC-Peds Latinoamérica. CPP-01.A: Cuidados paliativos pediátricos: ¿Por qué son importantes? Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
28. Organización Médica colegial de España. MEDICINA PALIATIVA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (Curso Online). Módulo 1: Los cuidados paliativos en pediatría. 2020.
29. EPEC-Peds Latinoamérica. PSI-02.A: Comunicación. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.

30. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-01.A: Analgesia de amplio espectro. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
31. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-02: Manejo del dolor neuropático. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
32. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-03: Manejo del dolor por procedimientos. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
33. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-04: Manejo del dolor crónico. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
34. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-07: Abordaje y tratamiento de los síntomas respiratorios. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
35. EPEC-Peds Latinoamérica. SINT-11: Síntomas neurológicos. Educación en Cuidados Paliativos y Final de la Vida en Pediatría 2010-2016 (versión adaptada al español). 2016.
36. Doenges ME, Moorhouse MF. Proceso y diagnósticos de enfermería. 1a. edición. México: Editorial Manual Moderno; 2014.
37. Eby L, Brown N. Cuidados de enfermería en salud mental. 2a. edición. Madrid: Pearson Educación; 2010.
38. LeMone P, Burke K. Enfermería medico-quirúrgica. Pensamiento crítico en la asistencia del paciente (volumen I). 4a. edición. Madrid: Pearson Educación; 2019.
39. Harrison M. Guideline adaptation and implementation planning: a prospective observational study. *Implement Sci.* 2013;8:49.
40. Graham I. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Cont Educ Health Prof.* 2006;26(1):13-24.
41. Cabana M. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA.* 1999;282:1458-65.
42. Prior M. The effectiveness of clinical practice guidelines implementation strategies - a synthesis of systematic review findings. *J Eval Clin Pract.* 4:888-97.

ANEXO 01. TABLAS DE ESTRATIFICACION DEL RIESGO

Tabla 7. Clasificación del riesgo del niño o niña con diagnóstico de LLA.

Clasificación de riesgo	Bajo (RB)	Intermedio (RI)	Alto (RA)
1. Edad de presentación	1 a 9,9 años	≤ 1 año de edad > 10 años de edad	
2. *Cuenta Inicial de leucocitos	<50 x 10 ⁹ / L	≥ 50 x 10 ⁹ / L	
3. SNC 3 > 5 leucocitos con blastos Parálisis de nervios craneales Infiltración ocular / cerebro	NO	SÍ	
4. Enfermedad testicular	NO	SÍ	
5. Inmunofenotipo B T	SÍ NO	SÍ SÍ	
6. Índice de ADN	≥1.16	<0.95	
7. Citogenética **ETV6-RUNX1 t (12; 21) ** > 50 chrom / > 1.16 DI BCR-ABL1 / t (9; 22) MLL fusión / t (4; 11) TCF3-PBX1 / T (1; 19) < 44 chrom / <0.95 DI iAMP21	SÍ SÍ NO NO NO NO NO	SÍ SÍ SÍ SÍ SÍ	
8. Respuesta morfológica Día 15 M2 / M3 ósea Día 29 M2 ósea	NO NO	SÍ SÍ Día 29 Médula ósea M3 o incremento posterior de blastos al D29	
9. ERM Día 15 ≥1% Día 29 ≥0.01%	NO NO	SÍ SÍ Día 29 ERM ≥ 1% O incremento posterior Día 29	

Tabla 8. Clasificación del riesgo de acuerdo con enfermedad mínima residual.

Fase del Tratamiento	Bajo (RB)	Intermedio (RI)	Riesgo Alto (RA)
Inducción Día 15	MRD <1%	MRD >1%	
Inducción Día 29	MRD <0.01%	MRD 0.01% - 0.99%	MRD > 1%
Final de Intensificación		MRD 0.01% - 0.99%	MRD > 1%
Final de Consolidación			MRD en aumento
Semana 7 Mantenimiento			MRD > 0.01%

Tabla 9. Quimioterapia Intratecal (QIT).

Edad (meses)	Metotrexato (mg)	Hidrocortisona (mg)	Ara-C (mg)	Volumen (ml)
<12	6	12	18	6
dic-23	8	16	24	8
24-35	10	20	30	10
≥36	12	24	36	12

Tabla 10. Guías para infusión de HDMTX 5.0 g/m² en 24 horas.

Niveles de MTX a las 24 horas (infusión de 24 hos 5 g/m ²)
<150uM: Continúa el mismo manejo y realice niveles a las 48 horas. Se debe iniciar rescate con leucovorina 15mg/m ² a la hora 42.
- ≥150uM y/o creatinina al 125% del nivel basal, incremente los fluidos a 200ml/m ² /hora (4800ml/m ² /día). Envíe creatinina a la hora 36 e inicie rescate con leucovorina 15mg/m ² a la hora 42.
Enviar niveles a la hora 48 después de iniciado el MTX:
- ≤ 0.5→M: continúe hidratacion y alcalinizacion 24hrs más y de 3 rescates (15mg/m ² / dosis c 6hr IV/PO). No se necesitan mas niveles.
- 0.5-1→M: continúe rescates 15mg/m ² /dose cada 6 hr con hidratación a 125 mL/m ² /hora (3000 mL/m ² /día).
- 1-2→M: incremente rescates a 30 mg/m ² cada 6 horas con hidratación a 200 mL/m ² / hora (4800 mL/m ² / día), mantener pH urinario > 7.
- 2-5→M: incremente rescates a 50 mg/m ² cada 6 horas con hidratación a 200 mL/m ² / hora (4800 mL/m ² /día), mantener pH urinario > 7.
- 5-10→M: incremente rescates a 100 mg/m ² cada 6 horas con hidratación a 200 mL/m ² / hora (4800 mL/m ² /día), mantener pH urinario > 7. Considere carboxypeptidase.
- 10-20→M: incremente rescates a 200 mg/m ² cada 6 horas con hidratación a 200 mL/m ² /hora (4800 mL/m ² /día), mantener pH urinario > 7. Considere carboxypeptidase.
- >20→M: incremente rescates a 1000 mg/m ² cada 6 horas con hidratación a 200 mL/m ² / hora (4800 mL/m ² /día), mantener pH urinario > 7. Considere carboxypeptidase.

Tabla 11. Guías para administrar HDMTX en infusión de 4 horas.

Niveles de MTX a las 24 horas después de iniciar la infusión de 4 horas de HDMTX:

- $<5 \rightarrow M$: Continúe la misma hidratación y repita niveles 24 horas después. Inicie rescate con leucovorina $10\text{mg}/\text{m}^2$ a la hora 42.
- $\geq 5 \rightarrow M$ y/o creatinine al 125% del nivel basal. Incremente fluidos a $200\text{ ml}/\text{m}^2/\text{hora}$ ($4800\text{ ml}/\text{m}^2/\text{day}$), mantenga pH urinario >6.5 . Inicie rescates con leucovorina $10\text{ mg}/\text{m}^2$ a la hora 42

Envíe niveles a las 48 horas de iniciado el MTX:

- $<0.2 \rightarrow M$: Rescates con leucovorina a $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ cada 6 horas PO a la hora 42, 48 y 54. No se necesitan más niveles
- $0.2 - 5 \rightarrow M$: Continúe rescates de $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ cada 6hrs hasta que los niveles sean <0.2 (realice niveles cada 24hrs). Incremente líquidos a $200\text{ml}/\text{m}^2/\text{hora}$ y chequee BUN y creatinina.
- $>5 \rightarrow M$: Incremente hidratación a $200\text{ mL}/\text{m}^2/\text{hora}$ ($4,800\text{ml}/\text{m}^2/\text{día}$), mantenga pH urinario >7 y administra rescates de leucovorina a $10\text{mg}/\text{m}^2$ cada 3 horas hasta que los niveles sean $<0.2 \rightarrow M$. Chequee BUN y creatinina.
- Los niveles de MTX deben ser tomados cada 24 horas desde la hora 48, mantener hidratación y rescates hasta que los niveles $<0.2 \rightarrow M$. Note que las dosis de ácido folínico que son mayores a 50 mg es preferible administrarlas en forma intravenosa.

Tabla 12. Tratamiento de mantenimiento: semanas 1 - 20.

Semana	Riesgo Intermedio/alto	Bajo Riesgo
1	DEX + DOX + VCR + 6MP + ASP	6MP + DEX + VCR
2	6MP + ASP	6MP + MTX
3	*6MP + ASP	*6MP + MTX
4	DEX + DOX\$ + VCR + 6MP + ASP	6MP + DEX + VCR
5	6MP + ASP	6MP + MTX
6	6MP + ASP	6MP + MTX
7	*†Reinducción I\$	*†Reinducción I
8	Reinducción I	Reinducción I
9	Reinducción I	Reinducción I
10	6MP + ASP	6MP + MTX
11	DOX\$ + VCR + 6MP + ASP	6MP + MTX
12	*6MP + ASP	*6MP + MTX
13	6MP + ASP	6MP + MTX
14	DEX + DOX\$ + VCR + 6MP + ASP	6MP + DEX + VCR
15	6MP + ASP	6MP + MTX
16	6MP + ASP	6MP + MTX
17	*Reinducción II	*Reinducción II
18	Reinducción II	Reinducción II
19	Reinducción II	Reinducción II
20	No quimioterapia	6MP + MTX

* IT MHA (methotrexate + hidrocortisona + citarabina); *† IT MHA y aspirado de medula ósea; \$ Doxorubicina o daunorubicina

Tabla 13. Tratamiento de mantenimiento: semanas 21 - 28.

Semana	Riesgo Intermedio/alto	Bajo Riesgo
21	6MP + MTX	6MP + MTX
22	6MP + MTX	6MP + MTX
23	Cyclo + Ara-C	6MP + MTX
24	*DEX + VCR	*6MP + DEX + VCR
25	6MP + MTX	6MP + MTX
26	6MP + MTX	6MP + MTX
27	Cyclo + Ara-C	6MP + MTX
28	*DEX + VCR	(*)6MP + DEX + VCR

IT MHA (metotrexate + hidrocortisona + citarabina); ()IT MHA para pacientes con CNS 2 o LCR traumático

Tabla 14. Tratamiento de mantenimiento: semanas 58 - 101.

Semana	Riesgo Intermedio/Alto	Bajo Riesgo
58	6MP + MTX	6MP + MTX
59	6MP + MTX	6MP + MTX
60	6MP + MTX	6MP + MTX
61	6MP + MTX	6MP + MTX
62	6MP + MTX	6MP + MTX
63	6MP + MTX	6MP + MTX
64	6MP + MTX	6MP + MTX
65	6MP + MTX	6MP + MTX
66	6MP + MTX	6MP + MTX
67	6MP + MTX	6MP + MTX
68	6MP + MTX	6MP + MTX
69	6MP + MTX	6MP + MTX
70	6MP + MTX	6MP + MTX
71	6MP + MTX	6MP + MTX
72	6MP + MTX	6MP + MTX
73	6MP + MTX	6MP + MTX
74	6MP + MTX	6MP + MTX
75	6MP + MTX	6MP + MTX
76	6MP + MTX	6MP + MTX
77	6MP + MTX	6MP + MTX
78	6MP + MTX	6MP + MTX
79	6MP + MTX	6MP + MTX
80	6MP + MTX	6MP + MTX
81 6MP + MTX	6MP + MTX	6MP + MTX
82	6MP + MTX	6MP + MTX
83 6MP + MTX	6MP + MTX	6MP + MTX
84	6MP + MTX	6MP + MTX
85 6MP + MTX	6MP + MTX	6MP + MTX
86	6MP + MTX	6MP + MTX
87 6MP + MTX	6MP + MTX	6MP + MTX

88	6MP + MTX	6MP + MTX
89	6MP + MTX	6MP + MTX
90	6MP + MTX	6MP + MTX
91	6MP + MTX	6MP + MTX
92	6MP + MTX	6MP + MTX
93	6MP + MTX	6MP + MTX
94	6MP + MTX	6MP + MTX
95	6MP + MTX	6MP + MTX
96	6MP + MTX	6MP + MTX
97	6MP + MTX	6MP + MTX
98	6MP + MTX	6MP + MTX
99	6MP + MTX	6MP + MTX
100	6MP + MTX	6MP + MTX
101	6MP + MTX	6MP + MTX

ANEXO 02. CONSENSO DE EXPERTOS

Se realizó un consenso entre los expertos partícipes del desarrollo de la presente guía, con el objetivo de establecer las recomendaciones. Para tal fin, se utilizó una metodología Delphi modificada para establecer la presencia de consenso y el grado del mismo.

A continuación, se muestra el resultado de la votación entre los expertos de las 67 recomendaciones preliminares que se elaboraron:

Bloque temático	Nº Recomendación	N	Mediana	Rango	CONSENSO	FUERZA DE ACUERDO
Detección temprana	1	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	2	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	3	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	4	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	5	3	9	1-9	Consenso a favor	Consenso relativo
Detección temprana	6	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	7	3	7	6-9	Consenso a favor	Consenso relativo
Detección temprana	8	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Detección temprana	9	3	7	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	10	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	11	4	8,5	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	12	4	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	13	4	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	14	4	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	15	4	7,5	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Diagnóstico	16	4	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	17	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	18	4	8,5	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	19	3	8	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	20	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	21	3	8	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	22	3	8	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso

Estratificación	23	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	24	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	25	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	26	2	8,5	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Estratificación	27	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	28	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	29	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	30	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	31	3	8	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	32	4	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	33	4	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducción	34	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Quimioterapia de intensificación	35	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	36	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	37	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	38	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	39	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	40	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	41	3	7	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	42	3	7	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	43	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	44	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	45	3	7	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	46	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolidación	47	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Reintensificación	48	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Reintensificación	49	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Reintensificación	50	3	7	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mantenimiento	51	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mantenimiento	52	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mantenimiento	53	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso

Seguimiento	54	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	55	3	9	8-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	56	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	57	3	9	6-9	Consenso a favor	Consenso relativo
Seguimiento	58	3	9	3-9	Consenso a favor	Consenso relativo
Seguimiento	59	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	60	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	61	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	62	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	63	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	64	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	65	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	66	3	9	7-9	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguimiento	67	3	9	9-9	Consenso a favor	Fuerte consenso

ANEXO 03. REVISIÓN DE PARES INTERNACIONALES

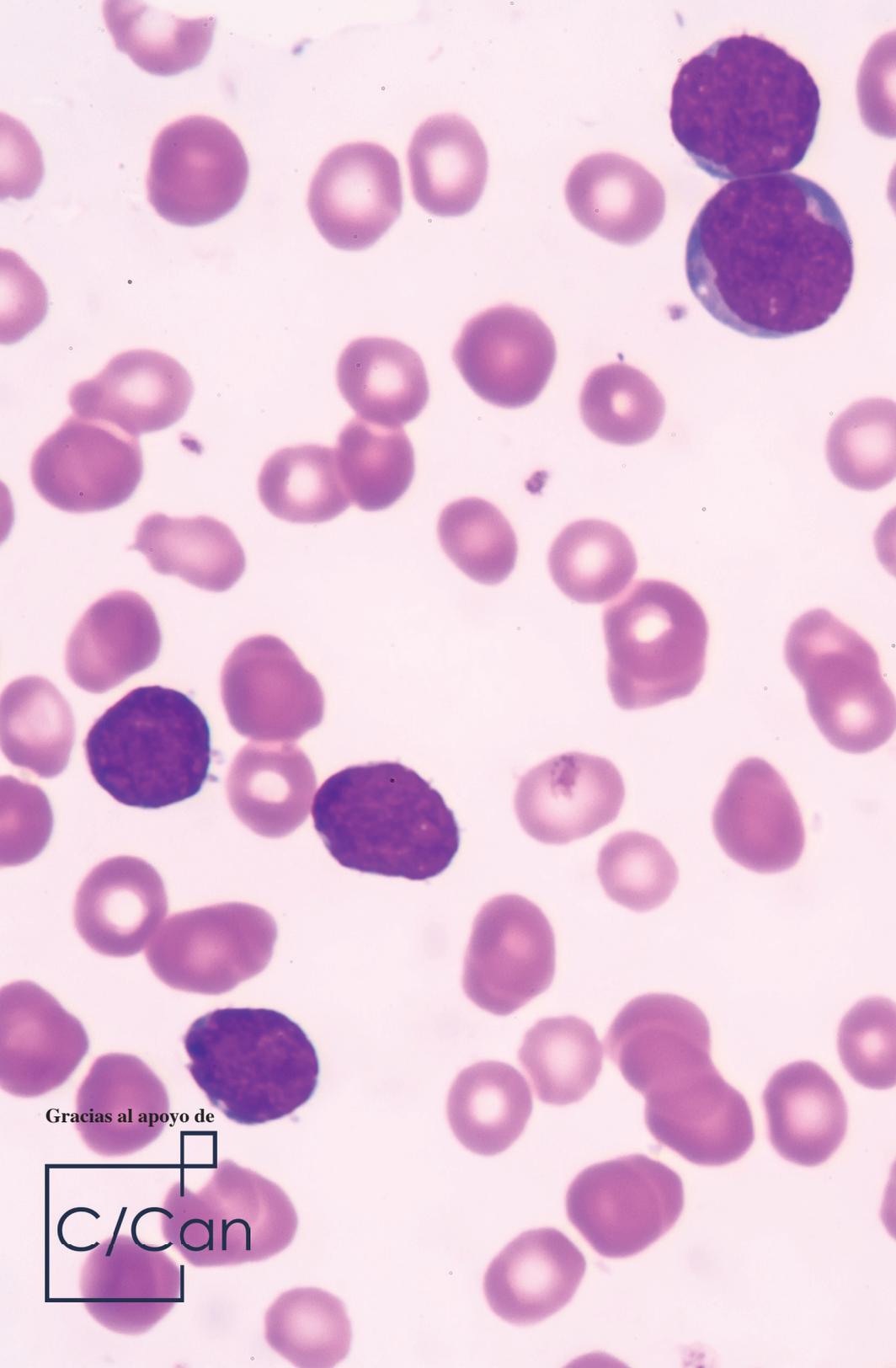
El 29 de noviembre de 2022 se realizó la consulta de pares internacionales, quienes tuvieron la oportunidad de valorar el manuscrito de la guía. Los expertos fueron:

- Scott Howard, Pediatric Oncology/Haematology specialist, University of Tennessee, Health Science Center. Memphis, USA.
- Sumit Gupta, Pediatric Oncology/Haematology specialist, Sickkids. Toronto, Canada.
- Hugo Romo, Pediatric Oncology/Haematology specialist, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS. México.
- Oscar Ramirez, Pediatric Oncology/haematology specialist, Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia.
- Juliana Pepe Marinho, Oncology Nurse. Sao Paulo, Brazil.
- Gloria Ceballo, Oncology Nurse, Children's Hospital, USA.

Varias de las observaciones que se recibieron estuvieron dirigidas a aspectos metodológicos y de organización de los bloques de las recomendaciones. Es importante tener en cuenta que durante la elaboración de la presente guía el reto metodológico estuvo en que los fundamentos sobre los cuales se formularon las recomendaciones de estratificación y tratamiento derivan de la propuesta del protocolo POLA.

Es claro que existen otros protocolos, pero considerando que un protocolo es una serie de pasos y actividades clínicas que no pueden ser modificadas, no hay manera de conciliar entre protocolos diferentes. El reto metodológico de esta guía fue incorporar las recomendaciones de un único protocolo en un "formato" de guía de manejo.

Con base en las observaciones y comentarios, más las discusiones dadas en el encuentro con los pares internacionales, el grupo desarrollador de la guía realizaron los ajustes que se consideraron pertinentes.



Gracias al apoyo de

