ProPacífico

GUÍA DE MANEJO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA, ADAPTADA A LA CIUDAD DE SANTIAGO DE CALI – COLOMBIA

CALI - COLOMBIA C/Can

GUÍA DE MANEJO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA, ADAPTADA A LA CIUDAD DE SANTIAGO DE CALI – COLOMBIA

AVISO

Se debe valorar la pertinencia de los conocimientos científicos publicados en cualquier libro sobre salud y práctica clínica. Quien use esta obra debe consultar diferentes fuentes de información para tener la seguridad de que sus decisiones contengan actualizaciones sobre cambios en procedimientos, indicaciones y contraindicaciones, o inclusión de nuevas tecnologías. Por tanto, es el lector (no los autores ni el editor) el responsable del uso de la información aquí publicada y de los resultados que obtenga de ella.

ProPacífico

GUÍA DE MANEJO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA, ADAPTADA A LA CIUDAD DE SANTIAGO DE CALI - COLOMBIA

Secretaría Departamental de Salud del Valle del Cauca

Secretaría de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali

Clínica Imbanaco Quirón Salud

Clínica de Occidente

Fundación Clínica Infantil Club Noel

Fundación Valle del Lili

Hospital Universitario del Valle “Evaristo García” E.S.E

Con el apoyo y asesoría de:
City Cancer Challenge Foundation

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

COORDINADORES CLÍNICOS

Jesús Ardila Novoa
Hemato-Oncólogo pediatra
Clínica Imbanaco Quirón Salud -Unidad de Hematoncología Pediátrica
Fundación POHEMA – Presidente de Junta Directiva

Oscar Ramírez
Hemato-Oncólogo pediatra
Centro Médico Imbanaco - Transplante de Progenitores Hematopoyéticos
Fundación POHEMA – Director Científico

EXPERTOS CLÍNICOS

María Liliana Barragán
Hemato-Oncóloga pediatra
Clínica de Occidente

Ruth María Castro
Hemato-Oncóloga pediatra
Hospital Universitario del Valle

Romel Segura Galvis
Hemato-Oncólogo pediatra
Fundación Club Noel

Viviana Lotero
Hemato-Oncóloga pediatra
Fundación Valle del Lili

Jesús Ardila Novoa
Hemato-Oncólogo pediatra
Clínica Imbanaco Quirón Salud

Oscar Ramírez
Hemato-Oncólogo pediatra
Clínica Imbanaco Quirón Salud

Roberto Jaramillo
Hematopatólogo
Secretario de Sociedad Latinoamericana de Hematopatología
Fundación POHEMA

EQUIPO DE ENFERMERÍA

Marcela Melo
Enfermera, MSc Epidemiología
Medicips

Vivian Carolina Piedrahita
Enfermera, Especialista en Oncología, MSc Epidemiología
Fundación POHEMA

Yaira Gil
Enfermera
Fundación Valle del Lili

Hilda Mary Gómez Herrera
Enfermera, Especialista en Administración
Hospital Universitario del Valle

Viviana Linares
Enfermera

María Angélica Daza
Enfermería, Especialista en Oncología, MSC Epidemiología
Clínica de Occidente

Sandra Segura
Enfermería, Especialista en Oncología y Navegación Oncológica
Clínica Imbanaco Quirón Salud

ASESOR METODOLÓGICO

Francisco Antonio Escobar Aguilón
Médico, candidato a Magister en Salud Pública
ProPacífico

EXPERTOS INTERNACIONALES

Scott Howard
Onco-hematología pediátrica
Department of Acute and Tertiary Care. University of Tennessee - Health Science Center. Memphis

Hugo Romo
Onco-hematología pediátrica
Hospital Civil de Guadalajara, México
Grupo MAS

Sumit Gupta
Onco-hematología pediátrica
Sickkids, Toronto, Canadá

Carlos Bueso-Ramos
Hematopatología
MD Anderson – ASCP

Adelaida Córdoba
Cuidados Paliativos y de soporte
ALCP

Lucy Yolima Beltrán Sánchez
Enfermería
ISNCC

COLABORADORES ESPECIALES

Daniel Echeverri
Director de Salud, MD, MSc Epidemiólogo
ProPacífico

Julieth Andrea López Arias
Consultor Senior C/Can, Medico Magister en Derecho Medico
ProPacífico

Johan Sebastián Loaiza
Consultor Proyecto de Salud
ProPacífico

Jairo Celis
Representante EAPB Comfenalco Valle

Ximena Piedrahita
Representante EAPB Comfenalco Valle

Jhon Bolaños
Representante EAPB Coomeva

Margarita Castro
Representante EAPB Coomeva

Leidy Delgado
Representante EAPB Emssanar

Ileana de la Espriella
Representante EAPB Servicio Occidental de Salud

Haiberth Giovanni Muñoz
Experto en gestión de riesgo en cáncer

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos todo el apoyo y la contribución de los expertos temáticos durante el desarrollo de la presente guía, por su activa participación y constante compromiso en las reuniones de socialización y debate, así como su interés en llevar a feliz término este proyecto de ciudad.

Así mismo, agradecemos el apoyo institucional entre City Cancer Challenge y ProPacífico por forjar y mantener este acuerdo colaborativo que ha permitido llevar a feliz término el desarrollo de la presente guía. Y de manera especial a:

Maria Isabel Ulloa
Directora Ejecutiva
ProPacífico

María Fernanda Navarro
Directora Latinoamérica
City Cancer Challenge

ProPacífico C/Can

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

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. Cada una de estas declaraciones fue debidamente registrada y analizada. El resultado de dicho proceso puede verificarse en el Anexo 01.

FINANCIACIÓN

La presente guía hace parte de un proyecto auspiciado por City Cancer Challenge y en trabajo colaborativo con ProPacífico, cuya participación en el desarrollo de las recomendaciones de la presente guía fueron de carácter orientador y facilitador, y en ningún momento influenciaron las recomendaciones finales.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

El proceso de preparación y desarrollo de las recomendaciones y sus soportes, así como la elaboración del manuscrito, fue elaborado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía. La entidad financiadora realizó un seguimiento en el proceso general de la guía, así como de la gestión documental del mismo, sin injerencia sobre el contenido. Adicionalmente, todos los participantes declararon conflicto de intereses.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AGREE II	Del inglés, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
C/CAN	City Cancer Challenge
EAPB	Entidad administradora del plan de beneficios
EMR	Enfermedad mínima residual
EPS	Empresa promotora de salud, actualmente EAPB
GLOBOCAN	Del inglés, Global Cancer Observatory
GPC	Guía de práctica clínica
IPS	Institución prestadora de servicios de salud
LLA	Leucemia linfoblástica agua
LLC	Leucemia linfocítica crónica
LMA	Leucemia mielógena aguda
LMC	Leucemia mielógena crónica
OPS	Organización Panamericana de la Salud
RMN	Resonancia magnética nuclear
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía axial computarizada

TABLA DE CONTENIDO

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA . . . 5
GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA . . . 5
COORDINADORES CLÍNICOS . . . 5
EXPERTOS CLÍNICOS . . . 5
EQUIPO DE ENFERMERÍA . . . 5
ASESOR METODOLÓGICO . . . 6
COLABORADORES ESPECIALES . . . 6
AGRADECIMIENTOS . . . 7
DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS . . . 8
FINANCIACIÓN . . . 8
DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL . . . 8
SIGLAS Y ABREVIATURAS . . . 8
TABLA DE CONTENIDO . . . 9
1. INTRODUCCIÓN . . . 12
1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA . . . 13
1.2. ALCANCE Y OBJETIVOS . . . 14
1.2.1. Objetivo general . . . 14
1.2.2. Objetivos específicos . . . 14
1.3. POBLACIÓN OBJETIVO DE LA GUÍA . . . 14
1.4. USUARIOS DE LA GUÍA . . . 14
2. METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA . . . 16
2.1. COMFORMACIÓN DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE TRABAJO . . . 16
2.2. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS . . . 16
2.3. PROCESO DE ADOPCIÓN Y/O ADAPTACION DE LA GUÍA . . . 17
2.3.1. Selección de guías de práctica clínica . . . 17
2.3.2. Evaluación de la calidad de las GPC seleccionadas . . . 18
2.4. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES . . . 19
2.5. INCORPORTACIÓN DE COMENTARIOS DE LOS EVALUADORES PARES . . . 19
3. PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA . . . 20
4. RECOMENDACIONES . . . 21
4.1. PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO . . . 21
¿Cuáles son las recomendaciones para detección temprana de Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica? . . . 21
¿Cuáles son los procedimientos recomendados para el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en población pediátrica? . . . 22
¿Cuáles son los procedimientos recomendados para la estratificación del riesgo en LLA pediátrica? . . . 23

Evidencia seleccionada . . . 23
4.2. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO . . . 26
¿Cuáles son las modificaciones del tratamiento que deben tenerse en cuenta en el manejo del paciente pediátrico con LLA? . . . 26
Evidencia seleccionada . . . 27
4.3. MANEJO EN INDUCCIÓN . . . 29
¿Cuál es el manejo recomendado para inducción en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA? . . . 29
Evidencia seleccionada . . . 30
4.4. MANEJO EN POST-INDUCCIÓN . . . 32
¿Cuáles son las recomendaciones para post-inducción en paciente pediátrico con LLA?. . . . 32
¿Cuáles son las recomendaciones para considerar en la evaluación de médula ósea? . . . 33
Evidencia seleccionada . . . 33
4.5. RECOMENDACIONES SOBRE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL . . . 34
¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA?. . . . 34
¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal en el contexto de continuación? . . . 34
Evidencia seleccionada . . . 35
4.6. MANEJO EN CONSOLIDACIÓN . . . 36
¿Cuál es el manejo recomendado para consolidación en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA?. . . . 36
¿Cuáles son las recomendaciones para Re-Inducción? . . . 39
Evidencia seleccionada . . . 39
4.7. MANEJO EN CONTINUACIÓN . . . 40
¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo en el contexto de Continuación de un paciente pediátrico con LLA?. . . . 40
Tratamiento en Continuación Interina . . . 41
Continuación semanas 1 a 20 . . . 41
Continuación semanas 21 a 68 . . . 42
Continuación semanas 69 a 100 . . . 42
Continuación semanas 101 a 120 . . . 42
Modificación de la dosis durante la continuación (semanas 21 a 120) . . . 42
Reintensificación . . . 43
Evidencia seleccionada . . . 43
4.8. RECOMENDACIONES SOBRE RADIOTERAPIA . . . 44
¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con Radioterapía dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA? . . . 44
Evidencia seleccionada . . . 44

4.9. MANEJO DE COMPLICACIONES . . . 46
¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento de LLA en población pediátrica? . . . 46
Evidencia seleccionada . . . 47
4.10. SEGUIMIENTO . . . 48
¿Cuál el proceso de seguimiento recomendado en pacientes con diagnóstico de LLA en población pediátrica? . . . 48
Evidencia seleccionada . . . 49
5. ROL Y PERSPECTIVAS DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA . . . 49
Programa de navegación . . . 52
6. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN . . . 53
6.1. ASPECTOS GENERALES . . . 53
6.2. IDENTIFICACIÓN DE ACTORES . . . 55
6.3. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS . . . 56
6.4. PLANTEAMIENTO DE ESTRATEGIAS O FACILITADORES PARA RESOLVER LAS BARRERAS . . . 58
6.5. EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN . . . 62
Indicadores de proceso . . . 63
Indicadores de resultado . . . 64
7. PLAN DE ACTUALIZACIÓN . . . 65
8. RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS EN ABANDONO AL TRATAMIENTO EN LLA . . . 65
ANEXOS . . . 68
ANEXO 01. Declaración de conflicto de interés . . . 68
ANEXO 02. Puntajes AGREE II . . . 70
ANEXO 03. Consenso de Expertos . . . 73
ANEXO 04. REVISIÓN DE PARES EXTERNOS . . . 78
ANEXO 05. CLASIFICACION DE RIESGO . . . 81
ANEXO 06. QUIMIOTERAPIAS INTRATECALES POR EDAD . . . 83
ANEXO 7. DOSIS RECOMENDADAS DE RESCATE CON FOLINATO DE CALCIO EN CONSOLIDACIÓN . . . 83
BIBLIOGRAFÍA . . . 84

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia es el tumor hematolinfoide más frecuente en niños y adultos que ocurre cuando se presentan alteraciones en los procesos regulatorios de las células hematopoyéticas que las llevan a una proliferación descontrolada en la médula ósea. Las cuatro formas más frecuentes de presentación en el ámbito ambulatorio corresponden a: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), y leucemia mieloide crónica (LMC) (1). Las leucemias agudas son el tipo de cáncer pediátrico más frecuente en menores de 14 años (incidencia mundial ajustada por edad de 46.4 por cada millón personas-años) seguido por los tumores del sistema nervioso central (28.2 por millón personas-año) (2). Tiende a ser un poco más frecuente en niños que en las niñas, con una razón de 1.2 niños por cada niña.

La leucemia linfoblástica aguda es una proliferación maligna de las células linfoides que invaden la médula ósea, el torrente sanguíneo y sitios extra medulares (3). Cerca del 80% de los casos de LLA ocurren en población pediátrica. La incidencia tiene un patrón bimodal, con un primer pico en la infancia (entre 1 a 4 años) y el segundo pico alrededor de los 50 años (3,4).

Algunos estudios muestran que la tendencia de presentación de las leucemias va en ascenso (2). En los Estados Unidos, la incidencia de LLA aumentó entre 34 casos por cada millón a 38.5 entre 2001 a 2008 (una variación del +1.9% por cada año), aunque posterior a ello se estabilizó hasta 2014 (5). Otro estudio realizado en Europa, tomando datos de 16 ciudades, encontró que la incidencia estandarizada por edad de la leucemia pediátrica en el periodo 1978-1982 fue de 40 casos por millón personas-año y aumentó a 45 casos por millón personas-año en el periodo comprendido entre 1993-1997, lo que implica una variación de +0.6% por año (6) En Colombia, basados en el registro poblacional de Cali, la incidencia de leucemias linfoides en menores de 15 años mostró un porcentaje de cambio anual del 1% (IC 95%: 0.2, 1.8) (7).

En Colombia, la tasa de mortalidad por leucemia disminuyó de 26.9 muertes por cada millón de niños menores de 15 años a 22.1 por cada millón, entre 1985 y 2008, respectivamente (10).

En Cali, se ha evidenciado una mejora gradual de la supervivencia a 5 años de los niños con cáncer; 32% (1992-1996), 55% (2002-2007), 57% (2009-2013), y 69% (2014-2018). Esta mejoría de la supervivencia está dada principalmente por mejoría en el grupo de LLA. Para la LLA de estirpe B la supervivencia a 5 años ha aumentado (2009-2013 vs. 2014-2018) del 62% (IC 95%: 0.56, 0.67) al 79% (IC 95%: 74, 83). En las LLA de estirpe T no ha habido mejoría (57% vs 54%). (datos en proceso de publicación del sistema VIGICANCER). Esta información coincide con el descenso en la tasa de mortalidad observado en Cali por el registro poblacional de cáncer de Cali, de 2000-09 fue de 26.4x10E6/niños-año y entre el 2010-19 de 13.2x10E6/niños-año (datos en proceso de publicación RPCC).

Para afrontar la carga de enfermedad que conlleva el cáncer y gestionar adecuadamente la presión que ejerce sobre el sistema de salud, Colombia elaboró un Plan Decenal para el Control del Cáncer, programado para ejecutarse entre 2012 al 2021. Así mismo, se promulgó la Ley 1388 de 2010, "por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colom-

bia", cuyo objetivo es disminuir de manera significativa la tasa de mortalidad por cáncer en los menores de 18 años a través de garantías por parte de los actores del sistema (15). Esta ley fue recientemente modificada para dar paso a medidas destinadas a fortalecer los proceso de atención en beneficio de los niños con cáncer (16).

En este orden de ideas, Colombia cuenta con una plataforma normativa y estratégica desde hace aproximadamente 10 años encaminada hacia el control del cáncer.

Dos indicadores fundamentales para medir la efectividad de articulación y coordinación del cuidado del paciente con leucemia linfoblástica aguda en particular, y del cáncer en general, son la oportunidad de diagnóstico y del inicio de tratamiento. El informe de la Cuenta de Alto Costo refiere que las medianas de oportunidad diagnóstica son de 7 días y de oportunidad de inicio de tratamiento de 3 días (n=158), sin embargo hasta el 12% tuvieron una oportunidad de diagnóstico mayor a 30 días, y 18% de los casos reportados tuvieron una oportunidad de inicio de tratamiento mayor a 30 días (11).

En una submuestra de casos de LLA incluidos en el sistema de VIGICANCER en Cali (n= 289), se midió el tiempo entre la primera consulta a nivel primario a la consulta a un centro de tratamiento especializado. Encontrando que la mediana de tiempo ha disminuido por periodo siendo entre 2010-15 de 15 días (RIQ: 5 a 33), 2017-18 de 10 días (RIQ: 6, 20) y 2019-2020 de 5 días (RIQ: 2 a 12); $p<0.001$. En el periodo más reciente persisten un grupo de pacientes de alrededor del 10% que todavía tienen >30 días de tiempo para llegar a un centro especializado.

La existencia de una ruta de atención de cáncer en Colombia permite hacer un acompañamiento y evaluación constante de los procesos en la atención clínica y sus implicaciones en los desenlaces clínicos, por tanto brindar un tratamiento que brinde a todos los pacientes unos estándares compartidos en la atención clínica disminuye las dificultades en el acompañamiento y ejecución de los tratamientos.

1.1. JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA

El desarrollo de la presente guía de práctica clínica surge desde la iniciativa de City Cancer Challenge. Lanzado en 2017 por la Unión para el Control Internacional del Cáncer. City Cancer Challenge (C/CAN) es ahora una fundación independiente activa en nueve ciudades de todo el mundo, en las que se encuentra la ciudad de Santiago de Cali (23). C/CAN tiene como propósito generar estrategias e intervenciones encaminadas a mejorar el acceso a la atención de calidad del cáncer mediante la transformación de la gestión que ejecutan los actores e interesados del sistema de salud en el marco contextual de la ciudad. Con el propósito de implementar acciones clave en la ciudad, C/CAN estableció un acuerdo de colaboración con PROPACÍFICO con el fin de consolidar esta iniciativa.

Como parte de las acciones clave a ser llevadas a cabo, se encuentra el desarrollo de las guías de práctica clínica para los cánceres priorizados. Este paso es fundamental para ofrecer una atención de alta calidad en el cuidado del paciente con cáncer, ya que permite que los actores interesados tomen decisiones informadas en la evidencia, logrando así mejores resultados en salud, impactando favorablemente en la experiencia del usuario y su calidad de vida, a la vez que se promueve el uso adecuado de los recursos del sistema y proporciona un marco para reducir la varia-

bilidad de la práctica médica.

Considerando que una guía de práctica clínica se define como "un conjunto de recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en la revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y perjuicios de distintas opciones terapéuticas, diagnósticas, entre otras, en la atención en salud" (24), y que un proceso de adaptación de una guía es "modificar una GPC que ha sido elaborada en un contexto cultural y organizacional determinado, y adaptarla a otro contexto diferente dando como resultado una nueva GPC" (24), el presente documento corresponde al desarrollo de una guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y paliación del cáncer de leucemia linfoblástica aguda contextualizada a la ciudad de Santiago de Cali, mediante la adaptación de GPC previamente diseñadas en el ámbito nacional e internacional.

1.2. ALCANCE Y OBJETIVOS

La presente guía de manejo provee recomendaciones derivadas de la adaptación de Guías de práctica clínica y Guías de manejo nacionales e internacionales, para el diagnóstico, manejo y seguimiento del paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda, ajustadas al contexto de la ciudad de Cali.

Para ello se plantean los siguientes objetivos:

1.2.1. Objetivo general

Proveer recomendaciones clínicas para el diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento para la leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica de la ciudad de Cali.

1.2.2. Objetivos específicos

- Elaborar recomendaciones acerca del proceso diagnóstico para identificar y reducir las potenciales demoras o barreras para un diagnóstico histopatológico y estadificación oportunos.

- Determinar las intervenciones terapéuticas que cuenten con la mejor evidencia disponible de eficacia y seguridad, adaptadas al contexto de la ciudad de Cali, con el fin de reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y promover el uso eficiente de los recursos del sistema.

- Identificar estrategias de seguimiento con el fin de impactar favorablemente en la calidad de vida del paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda.

1.3. POBLACIÓN OBJETIVO DE LA GUÍA

Las recomendaciones van dirigidas a toda persona con sospecha de o confirmación diagnóstica de leucemia linfoblástica aguda, menor de 18 años, residente de la ciudad de Cali.

1.4. 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 en salud de la población con leucemia linfoblástica aguda pediátrica. En este sentido, van dirigidas a:

- Profesionales de la salud que participan en el cuidado del niño y niña, como pediatras, médicos familiares, médicos genera-

les, 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. Incluye oncólogos pediatras, hemato-oncólogos, así como las especialidades encargadas de la estadificación (o seguimiento).

- Profesionales involucrados en el proceso de atención integral como lo son los nutricionistas, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros, y químicos farmacéuticos.

- Profesionales administrativos de las IPS de segundo y tercer nivel de complejidad.

- Médicos en entrenamiento de primera y segunda especialidad.

- Profesionales administrativos de las EAPB. Incluye profesionales encargados de los procesos de auditoría clínica, garantía de la calidad y seguridad del paciente, gestión del riesgo, vigilancia epidemiológica, entre otros.

2. METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA

La metodología con la cual se desarrollaron las recomendaciones incorporadas en la presente guía consistió en la revisión y validación de recomendaciones procedentes de Guías de Práctica Clínica y Guías de Manejo tanto nacionales como internacionales, junto con ajustes al contexto para la ciudad de Cali.

Esta revisión y validación tomó en cuenta conceptos y lineamientos de las guías metodológicas del Ministerio de Salud y Protección Social, especialmente la guía para la adopción – adaptación de GPC basadas en la evidencia (24,25), así como en la directriz de la OPS para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas en la evidencia (26), los cuales fueron modificados y ajustados a las necesidades del grupo desarrollador y a lo propuesto en el marco del proyecto C/Can.

2.1. COMFORMACIÓN DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE TRABAJO

El equipo multidisciplinario de trabajo estuvo conformado por expertos clínicos en las áreas relacionadas con la atención del paciente con cáncer: hemato-oncología pediátrica, oncología pediátrica, hematología pediátrica, radiología, patología y cuidados paliativos. Los expertos clínicos fueron profesionales vinculados a las siguientes instituciones de la ciudad de Cali:

- Clínica Imbanaco Quirón Salud
- Clínica de Occidente
- Fundacion Club Noel
- Fundación Valle del Lili
- Hospital Universitario del Valle

De igual manera, el equipo contó con la participación de un asesor metodológico, quien brindó apoyo técnico y editorial del presente documento.

También se contó con la participación de representantes de las principales EAPB de la ciudad de Cali, quienes brindaron aportes solamente en el apartado de plan de mejoramientos en cuanto a identificación de barreras y facilitadores y propuestas de estrategias de solución.

2.2. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

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. Para ello, se utilizó el formato propuesto por la guía metodológica del Ministerio de Salud (25).

Se presentaron conflictos de interés principalmente de tipo económico personal de acuerdo con la clasificación dada por la guía metodológica del Ministerio. En este sentido, y en el marco de la metodología empleada, así como la construcción de las recomendaciones, ninguno de los conflictos de interés declarados se consideró que representaran algún tipo de limitación o exclusión para participar en el desarrollo de las recomendaciones.

Cada una de estas declaraciones fue debidamente registrada y analizada. El resultado de dicho proceso puede verificarse en el Anexo 01.

2.3. PROCESO DE ADOPCIÓN Y/O ADAPTACION DE LA GUÍA

Se realizó un proceso de adaptación de las recomendaciones descritas en guías nacionales e internaciones, las cuales fueron llevadas a revisión por parte del grupo de expertos clínicos, con el fin de seleccionarlas y modificarlas, teniendo presente el contexto y necesidades en la atención del paciente con cáncer de la ciudad de Cali.

En una primera fase, se selección el grupo de expertos clínicos a través de una convocatoria abierta y voluntaria realizada desde ProPacífico, facilitados por el coordinador de la presenta guía, el Dr. Jesús Ardila. Posteriormente, se establece el alcance, objetivos y preguntas que serían incluidas en la guía de manejo. Simultáneamente, se realiza la declaración de conflicto de interés por parte de todos los participantes.

La segunda fase consistió en la búsqueda y selección de las guías nacionales e internaciones a ser adaptadas. Para ello, se realizó inicialmente una reunión presencial (por medio virtual) en la que los expertos clínicos propusieran las guías a ser seleccionadas teniendo en cuenta su uso más frecuente, su reconocimiento en el medio profesional y que a su criterio fueran las más completas y claras en cuanto a la estructura de las recomendaciones y sustentaran la toma de decisiones de su práctica diaria.

Se complementó con una búsqueda no sistemática de desarrolladores/compiladores de guías:

- NICE
- NCCN
- ASCO
- ESMO
- Guía salud

Se aplicó el instrumento AGREE II, y con la calificación obtenida de los dominios 3 (rigor en la elaboración), dominio 6 (independencia editorial) y dominio 5 (aplicabilidad), se tomó la decisión en reunión con los expertos de las guías que serían seleccionadas para la siguiente fase. Adicionalmente, en acuerdo con los expertos clínicos, el contenido de las recomendaciones tomó en cuenta lo establecido en el Protocolo Total Therapy XV adaptado para Colombia.

La tercera fase consistió en la evaluación de las recomendaciones de las guías seleccionadas. Las recomendaciones fueron llevadas a consenso formal ante el panel de expertos clínicos mediante metodología Delphi modificada a una sola ronda, para luego discutirse en reunión las recomendaciones que no alcanzaron consenso.

Para la escritura de las recomendaciones se procuró mantener el lenguaje propuesto por el grupo GRADE para facilitar la interpretación de las mismas.

Finalmente, con las recomendaciones preliminares elaboradas, se llevaron a una fase final de validación por parte de pares externos de ciudad, sociedades científicas, instituciones nacionales y un par externo internacional.

2.3.1. Selección de guías de práctica clínica

Se realizó un consenso informal con el grupo de expertos clínicos para preseleccionar las GPC que posteriormente serían evaluadas en su calidad y rigor metodológico. Se decantó por un proceso de consenso como medio para seleccionar las guías potencialmente a ser adoptadas/adaptadas fundamentado en que los expertos clínicos representan a los profesionales de la ciudad de Cali y, por tanto, reconocen que existen GPC que son más

referenciadas para la toma de decisiones, o que cuenta con un nivel de reputación en el medio que les genera confianza con el cual soportar su actuar clínico.

En este sentido, involucrar guías diferentes a las más utilizadas o referenciadas puede generar una primera barrera para la implementación, y es que al no reconocer otras guías (como ejemplo ilustrativo, guías chilenas, guías mexicanas, o guías neozelandesas) y adaptar tales recomendaciones, puede generar barreras de tipo falta de familiaridad, desacuerdo general con guías diferentes a las reconocidas en el medio local, o falta de motivación para cambiar sus referentes de práctica (27).

Es por ello que, en consenso con los expertos clínicos, se pre-seleccionaron las siguientes GPC:

- GPC de Alberta – Canadá: acute lymphoblastic leukemia, 2016 (28).

- GPC ESMO: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016 (29)

- GPC COL MINSALUD: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes, 2013 (30).

- GPC NCCN: National Comprehensive Cancer Network -NCCN-. Pediatric Acute Lymphblastic Leucemia v 2.2020, 2019 (31).

Se descartaron posteriormente las guías de Alberta y de la ESMO ya que, si bien se hace referencia a aspectos de leucemia en niños, su abordaje y alcance estaba dirigido a la población adulta.

2.3.2. Evaluación de la calidad de las GPC seleccionadas

Una vez preseleccionadas las GPC mediante el consenso, se procedió a evaluar la calidad metodológica de las mismas a través de la aplicación del instrumento AGREE II, y el resultado por parte de los evaluadores de las GPC se describe en la siguiente tabla:

Dominios AGREE II	COL MINSALUD 2013	NCCN 2019
Dominio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	100%	97%
Dominio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	100%	68%
Dominio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	98%	83%
Dominio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	63%	100%
Dominio 5 - APLICABILIDAD	84%	13%
Dominio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	100%	98%

NOTA: se genera una semaforización para fines de visualización: Verde es ≥ 60%, Amarillo es 60%-50%, Rojo es <50%)

Se tomaron el puntaje del Dominio 3, y se le dio especial relevancia al Dominio 5. La decisión final llevó a la adopción y/o adaptación la GPC de MINSALUD 2013 Colombia. Adicionalmente, en acuerdo con los expertos clínicos, el contenido de las recomendaciones tomó en cuenta lo establecido en el Protocolo Total Therapy XV adaptado para Colombia.

Para revisión de los puntajes AGREE II por cada GPC, remitirse al Anexo 02.

2.4. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron llevadas a consenso formal ante el panel de expertos clínicos mediante metodología Delphi modificada a una sola ronda, para luego discutirse en reunión las recomendaciones que no alcanzaron consenso (Ver Anexo 03).

La escritura de las recomendaciones se intentó ajustar al lenguaje de la metodología GRADE ("se recomienda...", "se sugiere..."), de acuerdo con el grado de fuerza de consenso.

Cada bloque temático finaliza con un apartado de "Evidencia seleccionada" en el que se resumen los principales estudios que sustentan las recomendaciones. Estas referencias derivan de las guías seleccionadas, así como estudios aportados por el equipo de expertos temáticos.

2.5. INCORPORTACIÓN DE COMENTARIOS DE LOS EVALUADORES PARES

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 brindar aportes, comentarios y sugerencias respecto a las recomendaciones desarrolladas.

Para sintetizar las observaciones de los pares externos, así como el registro de los resultados de la evaluación de la opinión, se utilizó la siguiente herramienta adaptada de la guía metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social (25):

Tabla 1 Herramienta de agregación y calificación de opiniones por los Pares Externos

No.	Nombre del Par Externo	Institución a la que representa	Opinión	Categoría de la opinión*	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión**	Resultado de la evaluación de la opinión***

* Edición, aclaración de términos, aporte, comentario positivo, comentario negativo-
** Sección, página de la guía.
*** Incluida, No Incluida.

3. PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA

- ¿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?

- ¿Cuáles son las modificaciones del tratamiento que deben tenerse en cuenta en el manejo del paciente pediátrico con LLA?

- ¿Cuál es el manejo recomendado para inducción en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones posteriores a inducción en paciente pediátrico con LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones para considerar en la evaluación de médula ósea?

- ¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal en el contexto de continuación?

- ¿Cuál es el manejo recomendado para consolidación en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo en Reinducciones?

- ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo en el contexto de continuación de un paciente pediátrico con LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con Radioterapía dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA?

- ¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento de LLA en población pediátrica?

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

4. RECOMENDACIONES

4.1. PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

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

N°	RECOMENDACIÓN
1	Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)
2	Se sospechará diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda a todos los pacientes de 0 a 18 años con citopenias, visceromegalias, fiebre persistente, dolor óseo inexplicable, pérdida de peso y cualquier condición que en el contexto de la evaluación por especialistas en pediatría sugiera la presencia de neoplasia hematolinfoide.
3	Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de leucemia aguda se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en Oncología, hematología, oncohematologia pediátrica.
4	El centro asistencial debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.
5	Ante sospecha de LLA, se recomienda tomar hemograma, extendido de sangre periférico y radiografía del tórax para descartar masa mediastínica.
6	La realización de los exámenes paraclínicos no debe retrasar la remisión del paciente.
7	Se debe realizar la siguiente evaluación pretratamiento en los centros de tercer y cuarto nivel de atención involucrados en la atención definitiva del paciente con leucemia linfoblástica aguda: • Historia clínica completa con examen físico detallado, incluyendo examen testicular en varones y neurológico en todos los pacientes. • Hemograma completo con diferencial. • Electrolitos séricos completos • Hemoclasificación • Pruebas de coagulación. • Química sanguínea. • Función tiroidea. • Rayos X de tórax. • Evaluación de médula ósea. • Electroforesis de hemoglobina y tamizaje para deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa. • Títulos de varicela (IgG).

8 • Perfil viral.
Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: palidez, fiebre, anorexia, adinamia, edema, astenia, pérdida de peso, sangrado de piel y mucosas, linfadenopatías, fatiga, cianosis, soplos, taquicardia, dolor abdominal, distensión abdominal, dolor óseo, 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 testícular.

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

17 La muestra de médula ósea se debe separar en distintos tubos, el primer tubo con una muestra de 5mL con EDTA para citometría de flujo, posteriormente otros tubos de 3-5 ml para morfología, biología molecular y un tubo adicional con una muestra de 3-5 mL en HEPARINA para citogenética y cariotipo.

18 Se recomienda hacer el diagnóstico morfológico por mielograma con conteo a 500 células.

19 Se recomienda realizar citometría de flujo para determinar linaje teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO). (85)

20 Si la muestra es un aspirado seco se recomienda realizar inmunohistoquímica de la biopsia de médula ósea teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y de ser posible hacer lavado de la biopsia de médula ósea para estudio por citometría de flujo según criterio del médico tratante.

21 Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje B el panel de marcadores recomendados por la Organización Mundial de la Salud (WHO). (85)

22 Se recomienda para el diagnóstico de LLA Linaje T el panel de marcadores recomendados por la Organización Mundial de la Salud (WHO). (85)

23 Se recomienda como parte del estudio diagnóstico realizar cariotipo,índice de ADN por citometría de flujo y realizar los siguientes estudios por FISH o PCR en tiempo real para t(9;22), Rearreglos del KMT2A (11q23 o MLL), t(12;21), t(1;19). Si es una LLA Linaje T se recomienda evaluar reordenamientos del gen TAL1 (1p32) y sobreexpresión del TXL3/HOX11L2 (t5;14). En caso de cumplir criterios inmunofenotípicos y morfológicos para linfoma/leucemia Burkitt se requiere confirmación por FISH o PCR en tiempo real para confirmar los rearreglos del gen c-Myc. En caso de sospecharse LLA Philadelphia-like que no presentan alteraciones en los marcadores previamente enunciados se recomienda evaluar el reordenamiento de los genes: CRLF2, JAK2, EPOR, CSF1R, ABL1, ABL2 y PDGFRB. (82, 83, 84)

24 Se recomienda la realización de estudios citológícos convencionales o por cytospin para determinar el compromiso de Sistema Nervioso Central en pacientes con LLA, complementados por estudios de citometría de flujo en LCR utilizando preservante celular.

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

26	Los pacientes se clasifican en tres categorías: Riesgo estándar, Riesgo alto y candidatos a trasplante en primera remisión, basados en la edad, recuento de leucocitos al diagnóstico, presencia o ausencia de leucemia testicular o líquido cefalorraquídeo clasificado como SNC-3, inmunofenotipo, diagnóstico citogenético y molecular, cariotipo y respuesta temprana al tratamiento. Por tanto, la definición de riesgo definitiva en el Total XV – Colombia, se completará una vez se termine la inducción.
27	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (EMR) por citometría de flujo como prueba para estratificación de riesgo al día 15 y al final de la inducción.
28	Se recomienda realizar citometría de flujo usando el panel de inmunofenotipo presente al diagnóstico en la evaluación de EMR y complementar con estudios de genética molecular según las alteraciones genéticas diagnosticadas al momento del diagnóstico inicial de LLA.

Evidencia seleccionada

En 2014, la Organización Panamericana de la Salud publica los lineamientos fundamentales para el diagnóstico temprano de cáncer en la niñez, mejor conocido como AIEPI para cáncer infantil (32). En este documento se describe la aplicabilidad de la estrategia AIEPI con el fin de evaluar la posibilidad de cáncer en un niño, a través de preguntar claves y su clasificación en función de las respuestas dadas por los padres. Estas preguntas son:

- ¿Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante?
- ¿Presencia recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento?
- ¿Despierta el dolor de cabeza al niño?
- ¿Se acompaña de otro síntoma como vómito?
- ¿Presenta dolores de huesos en el último mes que interrumpen sus actividades o que han ido en aumento?
- ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses?

Así mismo, además del interrogatorio anterior, se complementa con signos al examen físico sugerentes de un proceso neoplásico, como son: petequias, palidez palmar o conjuntival severa, anormalidad en ojos (ejemplo, leucocoria), presencia de ganglios mayores de 2.5 cm duros indoloros de reciente aparición, focalización neurológica reciente, convulsiones, alteraciones en la visión, presencia de masa abdominal, hepatomegalia o esplenomegalia.

Con base en la información obtenida por anamnesis y examen físico, se clasifica el riesgo de cáncer en tres categorías: posible cáncer o enfermedad muy grave (alto riesgo), algún riesgo de cáncer (riesgo bajo), o no tiene riesgo de cáncer. El documento establece la necesidad de remisión urgente a un hospital de alta complejidad con servicio de hemato-oncología pediátrica cuanto hay alto riesgo de cáncer.

Se han estudiado potenciales factores pre-

disponentes para desarrollar leucemia linfoblástica aguda, tanto genéticos como ambientales (3). En este sentido, se han planteado intervenciones en el ámbito de prevención, que mitiguen algunos de estos factores ambientales y epigenéticos (33,34), entre los que se puede mencionar: fomento de la lactancia materna, detección precoz de alternaciones en el crecimiento y desarrollo, e intervenciones prenatales como son evitar exposición al humo del cigarrillo e insecticidas.

Uno de los paraclínicos que orientan el diagnóstico ante la sospecha de leucemia aguda es el hemograma (1). En escenarios de atención primaria, el hemograma permite la detección de leucocitosis, definido como recuentos superiores al límite superior para la edad, que luego de valorar posibles diagnósticos diferenciales (infección, inflamación, asplenia) y de persistir la leucocitosis, un extendido periférico complementario puede evidenciar la presencia de blastos y dirigir la sospecha de leucemia aguda, más aún si el cuadro clínico se acompaña de anemia o trombocitopenia. No obstante, a pesar de los datos clínicos que ofrece el hemograma y el extendido periférico, el diagnóstico definitivo requiere de caracterizar la morfología celular, determinar inmunofenotipo, genética y citogenética, lo cual se lograr a través de un aspirado de médica ósea (3).

Una vez establecido el diagnóstico de LLA, se clasifica el paciente de acuerdo con el nivel de riesgo, ya que la respuesta temprana a la terapia, medida por la evaluación de enfermedad mínima residual (EMR), ha desempeñado un papel cada vez más importante en la estratificación del riesgo de LLA. La clasificación del riesgo incluye aspectos como la edad, conteo de leucocitos, inmunofenotipo, genotipo de las células blásticas, y respuesta al tratamiento (35).

Pui y colaboradores publicaron en 2009 un estudio con el fin de determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA (36). Para este estudio, los autores establecieron una clasificación del riesgo de acuerdo con las características de los pacientes y la respuesta al tratamiento. Paciente con LLA de célula B precursora que tenían entre 1 a 10 años en quienes el conteo de leucocitos era menor a 50 x 10^9 por litro, un índice de ADN (la relación entre el contenido de ADN en las células leucémicas y el de las células diploides normales G0/G1) de 1.16 o más, o con traslocación t(12;21) (*ETV6-RUNX1*) fueron clasificados en bajo riesgo. Por otro lado, en pacientes con t(9;22) (*BCR-ABL1*) fueron considerados con alto riesgo. Estas características establecieron el riesgo inicial, el cual fue ajustado posteriormente de acuerdo con el nivel de EMR. Todo paciente con un nivel de EMR de ≥1% en el aspirado de médula ósea al día 19 de la remisión en inducción o de 0.10-0.99% de EMR después de completar 6 semanas de terapia de inducción, fueron considerados como riesgo estándar de LLA. Un nivel de EMR de ≥1% después de completar la terapia de inducción indicaba LLA de alto riesgo.

Un trabajo del mismo autor de 2004, complementa estas definiciones (37). Se consideró **bajo riesgo** inicial en aquellos pacientes con LLA de célula B precursora que tenían entre 1 a 10 años en quienes el conteo de leucocitos era menor a 50 x 10^9 por litro, un índice de ADN de 1.16 o más, o fusión del TEL-AML1, que además no tenían leucemia testicular o en SNC, hipoploidía (<45 cromosomas), fusión de EA2-PBX1, o re-arreglos del MLL. Paciente con fusión del BCR-ABL (cromosoma Filadelfia) se desig-

naron como **alto riesgo**, y los demás incluido todos los casos de LLA célula T precursora fueron clasificados provisionalmente como **riesgo estándar.** El riesgo final dependía de la respuesta a la terapia de inducción-remisión. Cualquier paciente con leucemia residual de 0.01-0.99% después de completar 6 semanas de inducción se consideraron con LLA de riesgo estándar y recibieron terapia post-remisión intensiva, mientras que aquellos con ≥1% de EMR se designaron como LLA de alto riego y eran candidatos a trasplante de médula ósea alogénico.

Pui y colaboradores publicaron en 2017 un estudio con el propósito de determinar el significado clínico de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) en pacientes con subtipos de LLA relevantes en cuanto a pronóstico (38). Para ello, analizaron los datos derivados de 488 paciente que fueron tratados en el estudio St. Jude Total Therapy XV. Encontraron que el nivel de EMR al día 19 predecía los resultados de tratamiento en pacientes con LLA hiperdipliode >50, LLA célula B precursora con riesgo estándar, o LLA célula de precursores T, mientras que los niveles de EMR al día 46 fueron pronósticos para pacientes con riesgo estándar o LLA-B de alto riesgo. Con base en lo anterior, los autores aportan evidencia acerca de la variabilidad del impacto de la EMR según el tiempo en que se mide y el subtipo de leucemia, por lo que recomiendan que en aquellos pacientes con características favorables y EMR indetectable luego de dos semanas de terapia de inducción reciban terapia de menor intensidad, mientras que nuevos enfoques deberían ser considerados en pacientes con altos niveles de EMR al final de la inducción.

Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que ciertos factores o características de los pacientes son elementos relevantes en cuanto a pronóstico, así como direccionar el tratamiento a seguir. Por ejemplo, la fusión de *ETV6-RUNX1* es la alteración genética más frecuente en LLA pediátrica, y la administración del esquema St. Jude Total XV mostró que puede mejorar la supervivencia global en comparación con esquemas previos como el Total XIIIA o XIIIB, gracias a la intensificación de manejo con L-asparaginasa o Asparaginasa pegilada y altas dosis de metotrexate (39). Pacientes adolescentes y adultos jóvenes tienen peor pronóstico en comparación con pacientes más jóvenes, es decir, son de alto riesgo, pero Pui y colaboradores mostraron que con el manejo siguiendo el esquema Total XV esta población tiene mejores resultados, específicamente en relación con mayor tasa de EMR indetectable y remisión al final de la inducción (40). Adicionalmente es conocido que presentar compromiso testicular se ha asociado a mayor riesgo en pacientes pediátrico con LLA (41).

Para fines operativos la presente Guía decidió implementar los conceptos de clasificación del protocolo Total XV adaptado para Colombia, que considera el bajo riesgo del protocolo St. Jude Total Therapy XV y lo renombra como riesgo estándar, al grupo de riesgo Estándar del St. Jude Total Therapy XV, se le renombra como riesgo Alto y finalmente al grupo de riesgo Alto del St. Jude Total Therapy XV se le renombra como Candidatos a Transplante en Primera Remisión.

4.2. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

N°	RECOMENDACIÓN
29	Se recomienda que todos los pacientes reciban una fase de inducción a la remisión tan pronto se confirme el diagnóstico y una fase post inducción.
30	Los pacientes con LLA deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.

¿Cuáles son las modificaciones del tratamiento que deben tenerse en cuenta en el manejo del paciente pediátrico con LLA?

32 **Pacientes con síndrome Down:**
Consolidación – dosis altas de metotrexate: Recibirán una dosis inicial de 500 mg/m2sc y se iniciarán los rescates con folinato de calcio a la hora 30 o 36 posterior al inicio de la infusipon con dosis de 30 mg/m2sc en las los dosis iniciales, seguidas por 6 dosis de 10 mg/m2sc cada 6 horas. (Para mayor información remitirse a la recomendación 88).
Continuación – Dosis bajas de metotrexate: La dosis semanal de metotrexate (40mg/m2sc) debería administrarse en lo posible. Sí el paciente presenta neutropenia severa (que difiere la siguiente administración) o mucositis grado 4 (o mucositis que difiera la siguiente dosis), después de una dosis de 40mg/m2sc, la dosis debería disminuirse a 30mg/m2sc. Sí esta última dosis tampoco es tolerada por razones similares, la dosis será disminuida a 20 mg/m2sc y finalmente a 10mg/m2sc, sí es necesario. Sí 10 mg/m2sc tampoco es tolerada, se deberá administrar folinato de calcio a 5mg/m2sc cada 6 horas por 4 dosis iniciando a las 42h de haberse administrado el metotrexate, con titulación de acuerdo con la toxicidad. Estos pacientes deben ser monitoreados cercanamente por riesgo de desarrollar toxicidad.

33 **Disfunción renal:**
En los pacientes recibiendo medicamentos nefrotóxicos de forma concurrente, se puede presentar lesión renal subclínica (creatinina sérica normal con filtración glomerular normal). En lo posible, la anfotericina B y el Aciclovir endovenoso deberían ser diferidos por 20 horas luego de recibir la infusión de metotrexate o hasta que una adecuada depuración del metotrexate haya sido documentada. Se debe considerar retrasar la administración de metotrexate sí la creatinina sérica del paciente indica lesión renal.

34 **Disfunción hepática:**
Las dosis de antraciclinas y vincristina deberían ser modificadas en pacientes con concentraciones de bilirrubina directa aumentadas o cualquier otra evidencia de obstrucción biliar. Se recomienda el ajuste de las dosis de antraciclinas y alcaloides de la vinca, así:
Bilirrubina directa 2 - 4 mg/dl: recibirán 50% de la dosis
Bilirrubina directa 4 - 6 mg/dl: recibirán 25% de la dosis
Bilirrubina directa > 6 mg/dl: se suspenderá
Igualmente, la L-asparaginasa será diferida en pacientes con hiperbilirrubinemia directa, especialmente sí hay evidencia de mucositis.
Las dosis altas de metotrexate deberían ser postergadas sí hay evidencia de mucositis. Las dosis altas de metotrexate deberían ser postergadas o administrarse en dosis reducidas sí la bilirrubina directa es >2mg/dl y deberían ser aplazadas sí hay evidencia de mucositis.
La elevación de las transaminasas subclínica (GPT>500UI/L) es indicación para aplazamiento sólo en consolidación (dosis altas de metotrexate), pero no lo es para la administración de ninguna otra quimioterapia.

35 **Obesidad:**
El peso actual del paciente será el usado para el cálculo de la superficie corporal y la subsecuente determinación de las dosis de los medicamentes (excepto en el caso que la vincristina ya se encuentre en su dosis tope de 2mg).

36 **Leucemia testicular al diagnóstico:**
Se debe realizar diagnóstico diferencial con hidrocele, a través de ecografía, además de medir el volumen testicular. Clínicamente el tamaño testicular debería ser medido y controlado con el uso de un orquidómetro. La presentación de leucemia en esta localización no es una indicación por sí misma de irradiación testicular, ya que muchos pacientes pueden ser tratados satisfactoriamente con quimioterapia, incluyendo dosis altas de metotrexate, así una ecografía de control debería realizarse una vez se complete la fase de inducción y sí el tamaño testicular es todavía anormal, el ultrasonido debería repetirse después del tratamiento de consolidación con dosis altas de metotrexate y mercaptopurina, sí después de este último control continua persistentemente elevado deberá ser biopsiado y en aquellos pocos pacientes con biopsias positivas la radiación testicular deberá realizarse (24Gy).

37 **Neurotoxicidad por vincristina:**
La dosis máxima de vincristina nunca debe exceder los 2 mg. La toxicidad leve por vincristina (dolor mandibular, estreñimiento, reflejos tendinosos disminuidos) es prevista en el tratamiento oncológico y debe informarse a los pacientes. La pérdida de la voz por parálisis de las cuerdas vocales asociada a vincristina es uno de los efectos tóxicos que pueden presentarse; sin embargo, deben ser diferenciados de la faringitis/laringits o de infección por cándida de las cuerdas vocales. En el caso de cólico abdominal severo, alteraciones de la marcha, dolor severo (requiriendo manejo con opioides) o desarrollo de secreción inadecuada de hormona antidiurética, la dosis de vincristina se puede reducir a 1mg/m2sc/dosis. Solamente se descontinua de forma permanente en el caso de parálisis motora o de tiflitis (colitis neutropénica con compromiso del ciego).

38 **Leucemia Linfoblástica Aguda (Ph+) Cromosoma Filadelfia positivo:**
Los pacientes con t9;22 positiva recibirán imatinib mesilato, iniciando en el día + 21 de la inducción a la remisión. El imatinib se administrará a una dosis de 340mg/m2sc, redondeada hacia el incremento más cercano en múltiples de 100mg, una vez al día (dosis máxima de 600 mg al día). Para los pacientes que vayan a trasplante el imatinib será detenido mientras el condicionamiento inicia, y se reiniciará una vez haya recuperación de la función hematológica. El imatinib se debe continuar por 6 meses después del trasplante. La dosis prescrita debe administrarse por vía oral, acompañada de una comida y en un vaso de agua grande. En niños, la dosis diaria puede ser dividida en dos tomas, una en la mañana y otra en la noche. En aquellos pacientes que no puedan deglutir las tabletas recubiertas, ellas pueden ser dispersadas en un vaso de agua o en jugo de manzana. La dilución correcta es de 50 ml de líquido por cada tableta de 100 mg y 200 ml para una tableta de 400mg y trituradas con una cuchara, esta dilución debe ser administrada inmediatamente después de obtener una solución homogénea. Puede usarse por ser bien tolerado con ciclofosfamida, mercaptopurina y citarabina.

Evidencia seleccionada

Algunos estudios han mostrado que los niños con Síndrome de Down tienen un riego aumentado de LLA, con menor incidencia de citogenética favorable y desfavorable. Esto implica que los esquemas de manejo deben ajustarse al aumento del riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento, principalmente relacionado con infección, de tal manera que se propenda por mayor uso de rescate de leucovorina para mitigar el efecto tóxico del metotrexate (42).

Pui y colaboradores publicaron en 2009 un estudio con el fin de determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA (36). Se trató de un ensayo clínico que contó con la participación de 498 pacientes con diagnóstico reciente de LLA que fueron reclutados para el estudio Total XV. El desenlace primario era estimar la supervivencia libre de enfermedad. El esquema de tratamiento se dividió en dos etapas: inducción a remisión con consolidación, y terapia de continuación, para un tiempo total de tratamiento de 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños. En pacientes con compromiso de SNC, se administró citarabina intratecal inmediatamente después del diagnóstico por punción lumbar, y quimioterapia triple fue utilizada para el tratamiento subsecuente.

Los resultados de este estudio fueron una remisión completa en el 98.8% de los pacientes, 99.6% en el grupo de bajo riesgo, 99.5% en el grupo de riesgo estándar, y 90.4% en el grupo de alto riesgo). La tasa estimada de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 85.6% (IC95% 79.9% a 91.3%) y la supervivencia global fue de 93.5% (IC95% 89.8 a 97.2). Con base en lo anterior, los autores concluyeron que, basados en la estratificación del riesgo previamente descrita, la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida del tratamiento de LLA con seguridad.

En cuanto a la presencia de leucemia testicular al momento del diagnóstico, un estudio publicado en 1996 por Gajjar y colaboradores evaluaron el impacto del compromiso testicular sobre la supervivencia (41). Se trató de un estudio observacional de 651 niños que fueron reclutados para los estudios del St. Jude Total Therapy X al XII-IA. Encontraron que el 1.9% de la cohorte tenía enfermedad testicular al momento del diagnóstico de LLA, y comparados con los demás niños con LLA, tenían mayor edad y frecuencia de hiperleucocitosis, esplenomegalia y masa mediastinal. Así mismo, se documentó una supervivencia a 5 años más pobre, de 37% en comparación con el 75% de los niños que no tenían compromiso testicular (p=0.002). Los autores concluyeron que tener compromiso testicular en LLA al momento del diagnóstico se asociaba a una menor supervivencia global.

Por otro lado, Hijiya y col publicaron en 2005 un estudio diseñado para evaluar el pronóstico de enfermedad testicular manifiesta al momento del diagnóstico de LLA y si hay algún rol terapéutico de la irradiación testicular, en niños tratados bajo el esquema Total X-XI comparados con niños tratados con esquema Total XII-XIV (43). La cohorte completa consistía en 811 niños, de los cuales el 2.3% tenía compromiso testicular (19 pacientes). Para aquellos tratados con el Total X-XI, el pronostico era más pobre que los niños sin compromiso testicular. Sin embargo, en aquellos niños tratados con el esquema Total XII-XIV, no se evidenció diferencias entre niños con y sin compromiso testicular en la supervivencia global ni en la incidencia de recaídas. Recibir irradiación testicular no parece tener un efecto sobre los desenlaces evaluados. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que el impacto pronóstico de la leucemia testicular ha disminuido con los esquemas de tratamiento reciente del St Jude Total Therapy, y que la radioterapia no parece tener alguna ventaja terapéutica en este tipo de pacientes.

Con respecto al imatinib en pacientes con Cromosoma Filadelfia, Schultz y col publicaron en 2009 un estudio diseñado con el

propósito de determinar el efecto sobre la supervivencia por el uso de imatinib en pacientes pediátricos con LLA cromosoma Filadelfia positivo -LLA Ph+- (44). A partir de la información recolectada de 92 pacientes con LLA Ph+ que recibieron imatinib con régimen de quimioterapia intensiva, y en comparación con pacientes LLA Ph+ históricos, estimaron una supervivencia libre de evento a 3 años de 80% (IC95% 64% a 90%) en comparación con el 35% de los controles históricos. El perfil de seguridad se determinó comparado la incidencia de eventos adversos en pacientes LLA Ph-, y no se encontraron diferencias significativas. Los autores concluyeron que el uso de imatinib sumado a quimioterapia intensiva mejora la supervivencia libre de eventos a 3 años en niños y adolescentes con LLA Ph+ sin aumento aparente de toxicidad.

4.3. MANEJO EN INDUCCIÓN

¿Cuál es el manejo recomendado para inducción en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA?

N°	RECOMENDACIÓN
40	Se recomienda prednisona en todos los pacientes con diagnóstico de LLA en la fase de inducción independiente del riesgo.
41	Se recomienda que los pacientes de bajo riesgo sean manejados con protocolos de tratamiento que incluyan corticoide (prednisolona 40mg/m2), asparaginasa (10000 u/m2 x 6 a 9 dosis) o PEG-Asparaginasa (2500 U/m2 x 1 a 2 dosis), vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas), antraciclina (daunorrubicina o doxorrubicina a 25 mg/m2 semanal x 2 dosis), ciclofosfamida (1g/m2 x 1 dosis), citarabina (75 mg/m2 x 8 dosis) y mercaptopurina (60 mg/m2 x 14 dosis).
42	Se recomienda que los pacientes de riesgo alto y transplante en primera remisión, sean manejados en inducción con protocolos de tratamiento que incluyan esteroides (prednisolona 40mg/m2), asparaginasa (10000 u/m2 x 6 a 9 dosis) o PEG-Asparaginasa (2500 U/m2 x 1 a 2 dosis) , vincristina (1,5 mg/m2 semanal x 4 semanas), antraciclina (daunorrubicina o doxorrubicina a 25 mg/m2 semanal x 2 dosis), ciclofosfamida (1g/m2 x 1 dosis), citarabina (75 mg/m2 x 8 dosis) y mercaptopurina (60 mg/m2 x 14 dosis).
43	La primera dosis de antraciclina en día + 1 puede ser retrasada en pacientes con evidencia de mucositis o hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >ó=2mg/dl y bilirrubina directa >ó=1,4 mg/dl), incluso se puede omitir la primera dosis de antraciclina sí la hiperbilirrubinemia persiste en día +8 (bilirrubina total >ó=2mg/dl y bilirrubina directa > ´0=1,4 mg/dl). La primera dosis de antraciclina (que incluso puede llegar a ser la única durante la inducción) puede administrarse tan pronto como la hiperbilirrubinemia se resuelva.
44	Se recomienda en la fase de inducción el uso de la prednisona a 40 mg/m2 y en la post-inducción dexametasona oral en dosis de 8-12 mg/m2
45	Una vez se confirma el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se iniciará prefase con prednisolona por 7 días, contabilizadas como dia -7 hasta día -1, para iniciar inducción propiamente dicha a partir de día 1.

46	Se recomienda la dosis total acumulada de antraciclina menor de 300 mg/m2 por riesgo de cardiotoxicidad.
47	Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos
48	Se recomienda L-asparaginasa derivada de E. Coli, Asparaginasa recombinante o Asparaginasa Pegilada como parte del manejo de la LLA, con dosis que varían en un rango de 5000 a 25.000 U/m2 para asparaginasa E. Coli y recombinante, y 2500 U/m2 para asparaginasa pegilada respectivamente.
49	La L-asparaginasa Erwinia se recomienda en casos de alergia o silenciamiento a la Asparaginasa E.Coli, asparaginasa recombinante y Asparaginasa pegilada.
50	Los pacientes con mucositis deberían tener evaluación para determinar infección por herpes simplex, ya sea por clínica, métodos serológicos o cultivo; y sí se confirma su presencia por cualquiera de éstos medios deben ser tratados con aciclovir.
51	El tratamiento a recibir el día +21 con ciclofosfamida, citarabina y 6-mercaptopurina puede retrasarse 3 a 7 días para permitir la recuperación hematológica en aquellos pacientes que en el día + 21 tengan recuentos absolutos de neutrófilos menores de 300 células.
52	Después del día + 21 de inducción, el tratamiento con citarabina y mercaptopurina puede ser diferido sí el paciente presenta neutropenia febril o mucositis grado 3 o 4. Sí la proteína c reactiva es normal, la fiebre desaparece, los cultivos son negativos o no significativos y la mucositis resuelve, la citarabina y la mercaptopurina podrán ser reiniciadas.
53	En el caso en que el paciente haya superado el día +29 de inducción (Haber recibido 7 o más dosis de mercaptopurina y 4 o más de citarabina), las dosis subsecuentes de citarabina y mercaptopurina pueden ser completamente omitidas, para permitir la recuperación medular temprana y el inicio de la terapia de consolidación lo antes posible.
54	Todos los pacientes recibirán dos quimioterapias intratecales triples en inducción: la primera de ellas entre el día +3 y +7 y la segunda en el día + 15.
55	La frecuencia y el número total de quimioterapias intratecales triples durante inducción dependerán del riesgo de recaída en sistema nervioso central. Revisar recomendación 74 para encontrar modificaciones en el número de intratecales en inducción dependiendo del grupo de riesgo.

Evidencia seleccionada

Ya se ha mencionado el estudio de Pui y colaboradores diseñado para determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA, a través de un protocolo de tratamiento distribuido en dos momentos, uno de inducción a la remisión con consolidación, y otro de terapia de continuación, para un tiempo total de tratamiento de 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños, con resultados de remisión completa en el 98.8% de los pacientes (36). El protocolo de tratamiento, disponible en el material suplementario del artículo, describe lo siguiente:

Para inducción a remisión, la terapia consistió en administrar:

- Metotrexate 1 g/IV durante 4-24 horas en el

día 1 (ventana de tratamiento sólo incluida para evaluar la farmacocinética individual del metotrexate, con fines experimentales).

- Prednisona 40 mg/m2/día en los días 5-32.

- Vincristina 1.5 mg/m2 por semana, los días 5, 12, 19, 26.

- Daunorubicina 25 mg/m2 por semana, los días 5 y 12.

- L-asparaginasa 10,000 U/m2 por dosis IM tres veces por semana, los días 6, 8, 10, 12, 14, 16 (y si había leucemia residual de 1 % o más, se adicionaba en los días 19, 21, 23).

- Ciclofosfamida 1,000 mg/m2 IV en el día 26.

- Citarabina 75 mg/m2 por día IV, los días 27-30, 34-37.

- Mercaptopurina 60 mg/m2 por noche, en los días 26-39.

- Citarabina intratecal dosis dependiente de la edad, en el día 1.

- Quimioterapia intratecal triple (metotrexate, hidrocortisona, y citarabina) los días 19, y si el paciente era de alto riesgo, se adicionaba en los días 8 y 26.

Para la terapia de consolidación, se administraba:

- Metotrexate a altas dosis, meta de 33 μM en bajo riesgo, y 65 μM en riesgo estándar o alto, en los días 1, 15, 29 y 43.

- Mercaptopurina 50 mg/m2 por noche en los días 1 a 56.

- Quimioterapia intratecal triple en los días 1, 15, 29 y 43.

Para terapia de continuación temprana/reinducción, se administraba:

Grupo de Bajo Riesgo:

- Mercaptopurina diaria continua que se suspendía durante las reinducciones (semanas 7-9 y 17-19).

- Metotrexate semanal que se suspendía en las reinducciones y en las semanas 1, 4 y 14, siendo reemplazada en estas últimas por vincristina y dexametasona.

- Dos reinducciones que incluían dexametasona, vincristina, asparaginasa y doxorrubicina y quimioterapia intratecal triple.

Grupo de Alto Riesgo

- Mercaptopurina diaria continua que se suspendían durante las reinducciones (semanas 7-9 y 17-19) y en semana 20.

- Asparaginasa semanal que se suspendían en la semana 20.

- Intensificaciones del tratamiento en semanas 1, 4, 11 y 14 en las que se adicionaba dexametasona, vincristina y doxorrubicina.

- Dos reinducciones: La primera de ellas (semana 7-9) que incluía dexametasona, vincristina, asparaginasa, doxorrubicina y quimioterapia intratecal triple. Una segunda reinducción que incluía dexametasona, vincristina, asparaginasa, citarabina en dosis altas y quimioterapia intratecal triple.

Pui y colaboradores publicaron en 2011 un estudio el cual tuvo como objetivo evaluar el efecto del Total Therapy XV en población adolescente y de adultos jovenes, quienes tienen peor pronóstico que los pacientes de menor edad (40). Contaron con la par-

ticipación de 89 adolescentes, quienes tenían más frecuencia de LLA de precursores T, traslocación t(4;11) (MLL-AF4) y EMR detectable durante o al final de inducción. Se encontró que la tasa de supervivencia libre de eventos a 5 años fue de 59.1% (IC95% 43% a 72%) en comparación con el 82.6% (IC95% 78.5% a 86%) de pacientes de menor edad (p<0.001). Así mismo, la tasa de supervivencia global fue de 59.1% frente al 88.3%. No obstante, en el subgrupo de pacientes adolescentes que fueron tratados con el esquema Total XV, la tasa a 5 años de supervivencia libre de eventos y la supervivencia global fueron de 86.4% (±5.2%) y de 87.9% (±5.1%), respectivamente, frente a 87.4% y 94.1% del grupo de pacientes de menor edad. Con base en esta evidencia, los autores concluyeron que la mayoría de los adolescentes con LLA pueden llegar a remisión con quimioterapia ajustada al riesgo que provee el protocolo St. Jude Total Therapy XV, inclusive sin requerir de trasplante de médula ósea.

Respecto a la primera punción lumbar se considera es posible diferirla hasta el día 8 de terapia de inducción, con el objetivo de reducir la frecuencia de punciones lumbares traumática, las cuales afectan de manera desfavorable el pronóstico de los pacientes, de acuerdo con un estudio publicado en 2012 que mostró una frecuencia de punción lumbar traumática de 0.8%, frente a reportes de otros estudios de 5-10%, sin que ello afecte negativamente el pronóstico. (45)

4.4. MANEJO EN POST-INDUCCIÓN

¿Cuáles son las recomendaciones para post-inducción en paciente pediátrico con LLA?

N°	RECOMENDACIÓN
56	Se recomienda la quimioterapia post-inducción intensiva para todos los pacientes independiente del riesgo.
57	Se recomiendan las etapas de consolidación, reinducción y continuación a todos los pacientes independiente del riesgo, excepto para los pacientes candidatos a transplante en primera remisión.
59	Se recomienda que la reinducción de los pacientes de riesgo alto y de trasplante en primera remisión incluyan corticoide, vincristina, antraciclina, asparaginasa y citarabina en dosis altas.
60	Se recomiendan en fase de consolidación para los pacientes de riesgo estándar dosis de metotrexato de 2,5 gr/m2 en infusión de 24 horas.
61	Se recomienda para los pacientes con LLA de alto riesgo y candidatos a trasplante en primera remisión, dosis de metotrexate a 5 gr /m2 en infusión de 24 horas en la fase de consolidación.
62	Se recomienda medir niveles séricos de MTX a los pacientes que reciban dosis altas de Metotrexate.
63	En la terapia de pos inducción se debe usar como esteroide la dexametasona (8-12 mg/m2/día)

¿Cuáles son las recomendaciones para considerar en la evaluación de médula ósea?

59	Evaluación de médula ósea de fin de inducción (Enfermedad mínima residual): Una biopsia por aspiración de médula ósea se realizará entre los días +38 y +41 de la inducción a la remisión.
60	Para realizar la evaluación de Médula Ósea de fin de inducción los recuentos absolutos de neutrófilos en sangre periférica deben ser mayores o iguales a 300 células/mm^3 y el recuento plaquetario mayor o igual a 50.000.
61	Si el resultado de la enfermedad mínima residual es positivo, y el caso ha sido provisionalmente clasificado como riesgo estándar, será reclasificado como alto riesgo sí la enfermedad mínima residual es mayor o igual a 0,01% pero menor a 1%, o se clasificarán como candidatos a trasplante en primera remisión si la enfermedad mínima residual es mayor o igual a 1%. En consecuencia, sí ya han iniciado consolidación y recibido el primer ciclo de dosis altas de metotrexate (2,5g/m2SC/dosis), las tres dosis subsecuentes de metotrexate en consolidación se elevarán como corresponde al grupo de alto riesgo y de candidatos a trasplante en primera remisión (5 g/m2sc/dosis).
62	Una vez negativa la enfermedad mínima residual en médula ósea, no se realizarán nuevas evaluaciones de médula ósea, ni de enfermedad mínima residual, excepto en los casos en los que haya evidencia clínica de reaparición de leucemia.
63	Se realizará una nueva evaluación de enfermedad mínima residual, en aquellos pacientes que habiendo logrado entrar en remisión presenten aplasia medular persistente mayor o igual a 3 semanas, cuyo resultado debe evaluarse en el contexto de sospecha de recaída tumoral, y en cuyo caso sí se documenta aumento de la enfermedad mínima residual sin ser igual o superior al 5%, se deberá suspender temporalmente tratamiento antineoplásico por 2 semanas y re-evaluar enfermedad mínima residual, considerándose recaída solo aquel valor mayor del 5% de blastos patológicos.

Evidencia seleccionada

La evaluación de la médula ósea o Enfermedad Mínima Residual hace parte del proceso de verificación de la respuesta al tratamiento por parte del paciente, ya que determinar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) es un factor determinante en el pronóstico. Es importante mencionar que se ha establecido que la evaluación de la médula ósea por microscopía es relativamente poco sensible, por lo que esta técnica ha sido desplazada por la evaluación de EMR. La EMR es una técnica que utiliza la citometría de flujo o PCR, que permite valorar la enfermedad a un nivel significativamente inferior de detección, esto es, 1 blasto leucémico en 10,000-100,000 células. Ahora, la evaluación de EMR por médula ósea al final de la inducción ha probado ser un factor independiente para predecir el resultado, aportando a la estratificación final del riesgo.

Pui y colaboradores publicaron en 2017 un estudio diseñado para determinar el significado clínico de la EMR en pacientes con subtipos de LLA relevantes en cuanto a pronóstico, tratados con el esquema Total XV (38). Basados en los datos obtenidos de 488 pacientes, encontraron que los niveles de EMR en el día 19 predecían el resultado del tratamiento en pacientes con LLA con hiperploidía >50, LLA de precursores B en

riesgo estándar o LLA de células T, mientras que los niveles de EMR en el día 46 fueron pronósticos para pacientes con riesgo estándar o LLA-B de alto riesgo. Por ejemplo, en pacientes con EMR negativa al día 19 tenían un riesgo acumulado de recaída a 10 años de 7.6% (4.9-10.3%) en comparación con el riesgo de 26.6% (17.0-36.2%) de recaída en aquellos pacientes que al día 19 tenían un EMR de 1%. En este estudio, la EMR fue determinada mediante citometría de flujo multiparamétrica, análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o por especímenes de médula ósea, medidos tanto en el día 19 como en el día 46 de la inducción.

4.5. RECOMENDACIONES SOBRE QUIMIOTERAPIA INTRATECAL

¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA?

N°	RECOMENDACIÓN
71	Todos los pacientes con diagnóstico de LLA se benefician de la quimioterapia intratecal triple con metotrexato, dexametasona y citarabina. Ver anexo 6 (Dosis de quimioterapia intratecal por edad)
72	Se realizará una punción lumbar diagnóstica con análisis de LCR por citología, una vez hayan disminuido los recuentos celulares en sangre periférica en el caso de pacientes con leucocitosis al diagnóstico, siendo ideal realizarla entre el día – 3 de prefase y el día +7 de inducción, es decir con exposición previa a esteroides, con el fin de disminuir la posibilidad de cambios en estadío en SNC por cuenta de una punción lumbar traumática, posterior a la punción lumbar se debe administrar inmediatamente quimioterapia intratecal triple.
73	Se debe tener en cuenta que una punción lumbar traumática puede empeorar el pronóstico, por lo que todas las punciones deben ser realizadas por personal con suficiente experiencia y bajo anestesia general o sedación profunda.
74	Los pacientes con las siguientes características recibirán quimioterapia intratecal triple en los días +1 y + 21 de inducción a la remisión: Estado SNC-3 (>ó= 5 leucocitos/uL de líquido cefalorraquídeo con presencia de blastos o parálisis de pares craneanos). Estado SNC-2 (<5 leucocitos /uL de líquido cefalorraquídeo con presencia de blastos). Punción traumática (> 10 eritrocitos/uL de líquido cefalorraquídeo con presencia de blastos). Leucemia de células T con recuento de leucocitos > 50.000 al diagnóstico. Presencia de t 9;22, rearreglos del MLL o hipodiploidia, una vez se disponga de sus resultados, y sí estos son positivos pero su reporte ha llegado tardíamente después de inducción, se adicionarán al tratamiento estos 2 intratecales restantes con la asignación de su temporalidad de acuerdo a criterio de grupo médico tratante.

¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con quimioterapia intratecal en el contexto de continuación?

75	Se realizará rescate con ácido folínico 5mg/m2sc/dosis a las 24 y 30 horas, después de la realización de quimioterapia intratecal con metotrexate en inducción y siempre que los recuentos absolutos de neutrófilos sean inferiores a 300 células, en cualquier otro momento del protocolo.
76	Quimioterapia intratecal triple se administrará a los casos clasificados como riesgo estándar con estado SNC-1 (blastos no identificados en LCR) en las semanas 7, 12, 17, 24, 32, 40 y 48 . Número total de intratecales en todo el tratamiento: 13 Quimioterapia intratecal triple se administrará a los casos clasificados como riesgo estándar con estado SNC-2 (LCR con estado SNC-2 y traumático con blastos identificables o recuento leucocitario > o igual a 100.000/ mm^3) en las semanas 7, 12, 17, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48. Número total de intratecales en todo el tratamiento: 18.
77	Quimioterapia intratecal triple se administrará a los casos clasificados como riesgo alto y candidatos a TMO, en las semanas 7, 12, 17, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48. Número total de intratecales en todo el tratamiento, con estado SNC-1: 16 y con estado SNC-2: 18.
78	Quimioterapia intratecal triple se administrará en las semanas 3, 7, 12, 17, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 56, 64, 72, 80, 88 y 96 a los casos clasificados como riesgo alto y candidatos a TMO, con características de mayor riesgo en SNC, así: Recuento leucocitario al diagnóstico > o igual a 100.000/ mm^3. Leucemia de células T con recuento leucocitario al diagnóstico > o igual a 50.000/ mm^3. Presencia de t9;22. Rearreglos del KMT2A (11q23 o MLL) Hipodiploidia <45 cromosomas Estado SNC-3. Número total de intratecales en todo el tratamiento: 25
79	El número total de intratecales en los candidatos a TMO dependerá del momento en el que se realice el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Evidencia seleccionada

Gassas y colaboradores publicaron en 2014 un estudio diseñado para evaluar el valor diagnóstico de los análisis de rutina de líquido cefalorraquídeo (LCR) durante el tratamiento de LLA (47). Con base en una cohorte de 494 niños, se estableció que 31 pacientes (6.6%) presentaron una recaída de la LLA que involucraba el SNC. De éstos, 22 pacientes tuvieron una recaída aislada en SNC mientras que los 9 restantes tuvieron una recaída tanto de SNC como de médula ósea. Entre los pacientes que tuvieron una recaída aislada en SNC, 73% fueron diagnosticados mediante muestras rutinarias de LCR obtenidas en niños asintomáticos. Por el contrario, el 89% de los pacientes con recaída combinada en SNC y médula ósea presentaron síntomas y signos que conllevó a examinar el LCR. Los autores concluyeron que el examen de LCR rutinario al momento de la quimioterapia intratecal es útil en detectar recaída en SNC.

Desde otro punto de vista, se ha establecido que una punción lumbar traumática al momento del diagnóstico afecta desfavorablemente el resultado de los niños con LLA. Ya en el año 2000 Gajjar y col publicaron un estudio cuyo propósito fue determinar si la punción lumbar traumática (PLT) afecta el desenlace del tratamiento (48). Basados en los datos derivados de 546 pacientes pe-

diátricos con diagnóstico reciente de LLA, establecieron que la supervivencia libre de evento en pacientes con blastos en el LCR (que los autores denominan "muestras contaminadas con blastos") era peor que aquellos pacientes sin contaminación de blastos en el LCR (p=0.026). De hecho, en los pacientes con dos PLT consecutivas, contaminadas con blastos, su pronóstico era aún peor.

Bürger y colaboradores publicaron en 2003 un estudio diseñado para determinar el significado clínico de los blastos leucémicos en una PLT en niños que participaron en el estudio Berlin-Frankfurt-Müster BFM95 (49). Basados en la participación de 2021 pacientes, clasificaron los pacientes de acuerdo con el grado de compromiso del SNC: CNS1 sin compromiso en el SNC, CNS2 con ≤5 blastos/µL de LCR, y CNS3 con compromiso manifiesto del SNC. Encontraron que la supervivencia libre de eventos a 5 años para el grupo CNS1 fue de 80%, CNS2 fue de 80%, el grupo de PLT fue de 73%, y el grupo CNS3 fue de 50%. En este orden de ideas, los autores concluyeron que presentar una PLT redujo la supervivencia libre de eventos.

A pesar de lo anterior, un estudio publicado en 2011 y desarrollado por Sirvent y colaboradores, sugiere la ausencia de significancia pronóstica del compromiso inicial en SNC (50). El objetivo del estudio fue evaluar el significado pronóstico del compromiso inicial del LCR en niños con LLA que participaron en el estudio EORTC 58881, el cual se trató de una cohorte de 2025 pacientes. Se clasificaron de una manera similar al estudio de Bürger, encontrando que la tasa de supervivencia libre de eventos a 8 años para los grupos de CNS1, PLT+, CNS2 y CNS3 fueron de 69.7%, 68.8%, 71.3% y 68.3%, respectivamente. El análisis multivariado indicó que la presencia de blastos en el LCR por PLT no tenía valor pronóstico. Es importante anotar que el estudio EORTC 58881 no utilizó radioterapia craneal preventiva. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que la presencia inicial de compromiso del SNC (por PLT) no tiene significancia pronóstica.

4.6. MANEJO EN CONSOLIDACIÓN

¿Cuál es el manejo recomendado para consolidación en pacientes pediátrico con diagnóstico de LLA?

N°	RECOMENDACIÓN
80	Se iniciará la fase de consolidación toda vez que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor o igual mayor o igual a 300 células/mm³, el recuento de leucocitos sea mayor o igual a 1000 células/mm³ y el recuento plaquetario sea mayor de 50.000.
81	Si las bilirrubinas están aumentadas (total mayor de 2mg/dl y directa mayor de 1,4 mg/dl), las dosis altas de metotrexate pueden ser diferidas, lo cual incluye también la administración de mercaptopurina.
82	Se deberá evaluar función renal (nitrógeno uréico sérico y creatinina sérica) antes del inicio de consolidación, y calcular tasa de filtración glomerular estimada (cc/1,73m2sc/min), en todos los casos.

83 La mercaptopurina debe ser tomada con el estómago vacío a la hora de dormir (más de 2 horas después de la última comida), sin leche ni productos derivados lácteos. Se realizará evaluación del paciente en el día 8 de consolidación y se suspenderá mercaptopurina sí el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 300 cels/ mm^3, el recuento plaquetario es menor de 50.000 o se detecta toxicidad clínica (mucositis).

84 En aquellos pacientes en quienes se difieran las dosis altas de metotrexate, la mercaptopurina puede administrarse hasta 14 días después del último ciclo de metotrexate, sin tener en cuenta que el total de dosis de mercaptopurina supere las 56 inicialmente propuestas; sin embargo, la 6-mercaptopurina puede ser diferida sí el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 300/ mm^3, el recuento plaquetario es menor de 50.000 o se presenta mucositis grado 3 ó 4.

85 En pacientes quienes presenten neutropenia prolongada (Mayor de 14 días) después de recibir tratamiento con dosis altas de metotrexate y 6-mercaptopurina, se descenderá la dosis de 6-mercaptopurina a 25mg/m2sc/día en los ciclos siguientes.

87 El día antes de la administración del metotrexate se puede administrar bicarbonato de sodio a 1g/m2sc cada 6 horas por vía oral o por vía endovenosa asociado a prehidratación con líquidos parenterales.

88 Para los pacientes con síndrome de Down, las dosis de metotrexate se modificarán debido a su farmacocinética alterada y a una mayor sensibilidad tisular a los efectos del metotrexate, por lo cual la dosis total de metotrexate es de 500mg/m2sc/dosis (50 mg/m2sc en 1 hora y 450mg/m2sc en las 23 horas restantes), y el rescate con acido folínico se debe iniciar más tempranamente (a la hora 30, con dosis de 30mg/m2sc IV cada 6 horas por 2 dosis, seguida por 10mg/m2sc IV cada 6 horas por 6 dosis), la hidratación y alcalinización serán las mismas que se utilicen para los demás pacientes, y deberá mantenerse por 48 horas.

89 Sí en la evaluación de los niveles de metotrexate posterior al inicio de la infusión, se documenta una elevacipon en hora 42 mayor a 1uM, se deberá hacer un ascenso en la dosis de acido folínico y siempre se deberá mantener el régimen de hidratación y alcalinización recomendado hasta que se obtenga un reporte con nivel un nivel < 0,1 uM.

90 Al menos 2 horas antes de la infusión de metotrexate, se deberá iniciar la prehidratación y alcalinización urinaria que incluye un bolo de bicarbonato endovenoso (12mEq/m2sc para riesgo estándar y 25mEq/m2sc para riesgo alto y candidatos a transplante en primera remisión) diluido en 50 ml de dextrosa en agua destilada al 5%, en un tiempo de 15 minutos; continuando posteriormente con líquidos parenterales (Dextrosa en agua destilada al 5% + 40 mEq de Bicarbonato/L) con una velocidad de administración de 200cc/m2sc/hora, esta misma prehidratación puede administrarse desde la noche anterior al procedimiento a una velocidad de infusión de 100 cc/m2sc/hora.

91 Antes de iniciar la administración de metotrexate se verificará PH urinario y se iniciará infusión una vez éste sea mayor o igual de 6,5.

92 Durante la infusión de metotrexate, los pacientes recibirán hidratación con dextrosa en agua destilada al 5% + 40mEq/L de bicarbonato a una velocidad de 100-150ml/m2sc/hora, con medición de PH urinario cada 6-8 horas, que permitirá tomar las siguientes conductas:

- Si PH urinario es de 6, administrar bolo de 12mEq/m2sc de bicarbonato en 50 cc de dextrosa en agua destilada en 15 min.

- Si PH urinario es menor de 6, administrar bolo de 25mEq/m2sc de bicarbonato en 50 cc de dextrosa en agua destilada en 15 min.

93 Acetazolamida puede ser administrada para el manejo de la alcalosis sistémica, en caso de que esta sea una limitante para la alcalinización urinaria, con dosis de 500mg/m2sc/dosis cada 6 a 8 horas por vía oral.

94 Se recomienda continuar la hidratación y alcalinización por lo menos 48horas una vez se inicie la infusión de metotrexate.

95 Las dosis de rescate con ácido folínico después de la administración de metotrexate corresponden a 15mg/m2sc/dosis por vía oral o endovenosa para protocolo de riesgo alto y candidatos a transplante en primera remisión y de 10 mg/m2sc/dosis por vía oral o endovenosa para los casos de riesgo estándar; iniciando a las 42 horas del inicio de la infusión de metotrexate y repetida cada 6 horas por un total de 5 dosis.

96 En la medición de niveles de metotrexate, sí se documenta en hora 42 nivel inferior a 0,5uM se administrarán las 5 dosis programadas de rescate con folinato de calcio y no se requiere nueva evaluación de niveles.
Sí el nivel de hora 42 es > ó = 0,5uM y menor de 1uM, se continuará el rescate hasta valorar el nivel de la hora 66 y sí esta es inferior a 0,5uM se completarán los 5 rescates sin nuevas evaluaciones de niveles de metotrexate.
Sí a la hora 42 el nivel de metotrexate es mayor a 1uM, el rescate se modifica debiéndose continuar administración de folinato de calcio cada 6 horas hasta obtener niveles inferiores a 0,1uM; con dosis que se deben aumentar de acuerdo con tabla. (Ver Anexo 7.)

97 Se medirá creatinina sérica antes de iniciar infusión, a la hora 24 y a la hora 48 de haber iniciado la infusión de metotrexate, para documentar evolución y en especial para determinar el riesgo de eliminación lenta de metotrexate, ya que sí el nivel de creatinina sérico es menor de 0,33mg/dl en las evaluaciones se estima que la posibilidad de tratarse de un paciente con depuración lenta de metotrexate es menor del 10,6%; por otro lado sí a la hora 48 de haber iniciado la infusión de metotrexate la creatinina sérica es mayor de 0,47mg/dl la posibilidad de estar frente a un paciente con depuración lenta de metotrexate es mayor del 74,6%, y sí no se cuenta con el reporte de los niveles de metotrexate de la hora 42, se deberá hacer ajuste de las dosis de folinato de calcio y ascenderse hasta 30mg/m2sc/dosis por 2 dosis desde la hora 48 y continuar rescate con folinato de calcio a 15mg/m2sc/dosis hasta que los niveles de metotrexate sean inferiores a 0,1 uM.

98 Medidas tales como continuidad de hidratación, hemoperfusión o carboxipeptidasa se considerarán en aquellos pacientes con niveles de metotrexate a las 42 horas mayores a 10uM.

99 Pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 con anteriores dosis de metotrexate, o con historia de colitis neutropénica – tiflitis con cualquier esquema de quimioterapia previa deben recibir rescate con ácido folínico desde la hora 36 después del inicio de infusión de metotrexate en las siguientes administraciones de metotrexate, sí la toxicidad recurre las dosis basales de rescate con folinato también deberían ser incrementadas, con una dosis más alta inicial a las 36h de 30mg/m2sc/dosis y las dosis subsecuentes a 15mg/m2sc/dosis por 5 dosis o hasta tener niveles de metotrexate inferiores a 0,1 uM.

100 Aquellos pacientes quienes toleran bien la administración de dosis altas de metotrexate, sin excreción lenta del mismo son candidatos para recibir folinato oral en todos los ciclos siguientes.

101 Todos los pacientes recibirán quimoterapia intratecal triple, el mismo día de administración del metotrexate endovenoso, correspondiente con los días 1, 15, 29 y 43 de consolidación, de acuerdo con las dosis enunciadas.

¿Cuáles son las recomendaciones para Re-Inducción?

102	Esta fase del tratamiento se administrará 2 veces durante la continuación, en las semanas 7-9 y 17-19, con los siguientes requisitos antes de su inicio y con verificación de seguridad antes de cada administración de antraciclinas de tener un recuento de neutrófilos absoluto mayor o igual a 500 células/mm³, leucocitos mayor o igual a 1000/mm³ y plaquetas mayores de 50.000.
103	Las reinducciones incluirán manejo antineoplásico con opciones de quimioterapia de acuerdo al grupo de riesgo, así: • Riesgo estándar: Dexametasona, vincristina, doxorubicina y asparaginasa. • Riesgo Alto y candidatos a trasplante en primera remisión: Dexametasona, vincristina, doxorubicina, asparaginasa y citarabina en dosis alta.

Evidencia seleccionada

Una vez se ha restaurado la hematopoyesis normal, el tratamiento de consolidación (o intensificación) se utiliza para erradicar células leucémicas residuales resistente a fármacos, y por tanto, reducir el riesgo de recaídas (51).

En apartados anteriores se ha mencionado el estudio de Pui y colaboradores diseñado para determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA, a través de un protocolo de tratamiento distribuido en dos momentos, uno de inducción a la remisión con consolidación, y otro de terapia de continuación, para un tiempo total de tratamiento de 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños, con resultados de remisión completa en el 98.8% de los pacientes (36). El protocolo de tratamiento, disponible en el material suplementario del artículo, describe el esquema de manejo en consolidación:

- Metotrexate a altas dosis, meta de 33 μM en bajo riesgo, o 65 μM en riesgo estándar o alto, en los días 1, 15, 29 y 43.
- Mercaptopurina 50 mg/m2 por noche en los días 1 a 56.
- Quimioterapia intratecal en los días 1, 15, 29 y 43.

Uno de los medicamentos esenciales en esta fase del tratamiento, es el metotrexate a altas dosis. Asselin y colaboradores publicaron en 2011 un estudio diseñado para determinar la efectividad del metotrexate a altas dosis cuando se adiciona a la quimioterapia, de acuerdo con el esquema Dana-Farber para LLA (52). En este estudio participaron 436 pacientes y encontraron que la supervivencia libre de eventos a 5 y 10 años fue de 79.5% y 77.3% para el grupo de metotrexate en comparación con el 67.5% y 66.0% para el grupo que no recibió metotrexate, entre pacientes con LLA (p=0.47).

En 2011, Mikkelsen y colaboradores publicaron un estudio con el fin de determinar si el acortamiento de la duración de la infusión de metotrexate a altas dosis afecta la acumulación in vivo de poliglutamatos de metotrexate activos en células leucémicas (53), ya que la acumulación de este metabolito se asocia a los efectos anti-leucémicos del metotrexate y ha probado ser un desenlace

intermedio útil. Contaron con la participación de 356 niños quienes fueron aleatorizados a dos grupos: un grupo intervención, en el que recibieron infusión por 4 horas, y un grupo control de infusión por 24 horas. Encontraron que el grupo que recibió infusión durante 24 horas presentaba de manera significativa mayor concentración de poliglutamatos de metotrexate activos, en comparación con el grupo que recibió infusión durante 4 horas. En este sentido, los autores concluyeron que acortar el tiempo de infusión de metotrexate a altas dosis reduce la acumulación de metotrexate activo en células leucémicas y disminuye los efectos anti-leucémicos.

Teniendo en cuenta el alto riesgo de nefrotoxicidad del metotrexate, Drost publicó en 2017 un estudio diseñado para determinar si la reducción del pH urinario a 7, en pacientes que reciben metotrexate a altas dosis, resulta en una mejor estancia hospitalaria, retraso en el aclaramiento de metotrexate, o altas tasas de nefrotoxicidad (54). Se trató de un estudio observacional retrospectivo con 65 adultos, quienes recibieron infusiones de bicarbonato de sodio como mecanismo de alcalinización de la orina, previo a la administración de metotrexate. Los resultados fueron que la reducción del pH urinario a 7 no tuvo efecto sobre la estancia hospitalaria o aclaramiento de metotrexate, en comparación con pacientes cuyo pH se conservó en ≥8. Las tasas de nefrotoxicidad fueron similares en ambos grupos. Se concluyó que no hay diferencias significativas sobre los desenlaces evaluados en pacientes con pH ≥7 frente a los pacientes con pH ≥8.

Skärby y colaboradores publicaron en 2003 un estudio, el cual tuvo como objetivo determinar la relación entre el tiempo de eliminación del metotrexate y varios aspectos de la función renal con el fin de evaluar el valor pronóstico de la elevación sérica de metotrexate (MTX) y la creatinina en el contexto de retraso en la eliminación de MTX (55). Contaron con la participación de 264 niños que estaban siendo tratados para LLA. Encontraron que el incremento de creatinina sérica se correlacionó significativamente con el tiempo de eliminación del MTX. La concentración sérica de MTX >150 µM al final de la infusión tenía una sensibilidad de 0.94 para predecir el retraso de eliminación de MTX; el aumento de ≥50% de la creatinina sérica durante el primer día de tratamiento tuvo una sensibilidad de 0.32 y una especificidad de 0.99 para predecir el retraso de eliminación de MTX. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que la elevación de la creatinina sérica en más del 50% es un predictor útil de retraso en la eliminación de MTX al final de la infusión.

4.7. MANEJO EN CONTINUACIÓN

¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo en el contexto de Continuación de un paciente pediátrico con LLA?

N°	RECOMENDACIÓN
104	Se recomienda para todos los pacientes en fase de continuación el uso de mercaptopurina (75 mg/m2/día) y metotrexato (40 mg/m2/ semanal).

105 Se recomienda el reajuste de las dosis de mercaptopurina y metotrexato con base en el recuento de los leucocitos y neutrófilos. Para lo cual se sugiere el seguimiento contínuo semanal de hemogramas que permita realizar los ajustes de forma precisa.

107 El tratamiento de continuación comienza después del cuarto ciclo de dosis altas de metotrexate de la consolidación, teniendo como requisito un recuento absoluto de neutrófilos mayor de 300 células/mm³, leucocitos mayores de 1000/ mm³ y recuento plaquetario mayor de 50.000, sin evidencia de mucositis. Este tratamiento consta de 120 semanas y difiere de acuerdo a la clasificación de riesgo.

Tratamiento en Continuación Interina

108 La continuación interina es una opción para aquellos pacientes en remisión completa, quienes no pueden recibir dosis altas de metotrexate por complicaciones durante el tratamiento, como infección por hongos diseminada requiriendo terapia antifúngica sistémica, desarrollo reciente de trombosis cerebral o disfunción renal o hepática grado 3 o 4. Se deberán considerar otras posibles complicaciones que de acuerdo a su severidad pueden implicar el aplazamiento de la consolidación.

109 El tratamiento interino consiste en 6-mercaptopurina con dosis de 50mg/m2sc/día y metotrexate 40 mg/m2sc/semana, se pueden administrar quimioterapias intratecales durante este período cada 15 días y continuarse con las correspondientes a consolidación sin superar en total 4 dosis.

110 El manejo con dosis altas de metotrexate debe iniciarse una vez el paciente se encuentre en condiciones óptimas y en el evento en que el tratamiento interino se prolongue más de 4 semanas, una quimioterapia intratecal adicional puede ser adicionada.

Continuación semanas 1 a 20

111 Durante la semana 1 a 20, dexametasona, vincristina y l-asparaginasa pueden ser administradas independientemente de los recuentos celulares en sangre periférica, siempre que el paciente se encuentre en buenas condiciones.

112 La administración de Metotrexate, 6 mercaptopurina y doxorrubicina serán diferidas sí el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 300 cels/ mm³, el recuento de leucocitos es menor de 1000/ mm³ y el recuento plaquetario es menor de 50.000

113 Durante las semanas 1 a 6 y 10 a 16, recibirán manejo antineoplásico con opciones de quimioterapia de acuerdo al grupo de riesgo, así:

- Riesgo estándar: Dexametasona, vincristina, metotrexate y mercaptopurina.
- Riesgo Alto y candidatos a transplante en primera remisión: Dexametasona, doxorubicina, asparaginasa, vincristina, metotrexate y mercaptopurina.

Continuación semanas 21 a 68

114 Durante las semanas 21 a 68, recibirán manejo antineoplásico con opciones de quimioterapia de acuerdo al grupo de riesgo, así:

- Riesgo estándar: Dexametasona , vincristina, metotrexate y mercaptopurina.
- Riesgo Alto y candidatos a trasplante en primera remisión: Ciclofosfamida, mesna, citarabina, dexametasona, vincristina, metotrexate y mercaptopurina

Continuación semanas 69 a 100

115 Durante las semanas 69 a 100, recibirán manejo antineoplásico todos los grupos de riesgo con: Dexametasona, vincristina, metotrexate y mercaptopurina.

Continuación semanas 101 a 120

116 Durante las semanas 101 a 120, recibirán manejo antineoplásico todos los grupos de riesgo con: Metotrexate y mercaptopurina.

Modificación de la dosis durante la continuación (semanas 21 a 120)

117 Modificación de dosis durante la Continuación: La dosis recomendada para metotrexate, mercaptopurina, ciclofosfamida y citarabina durante el tratamiento deberán administrarse siempre que el recuento de leucocitos sea mayor o igual de 1000/mm3, el Recuento absoluto de neutrófilos sea mayor o igual a 300/mm3 y el recuento plaquetario sea mayor o igual a 50.000/ul. Para lo cual se sugiere el seguimiento contínuo semanal de hemogramas que aumente la seguridad en la administración de las dosis recomendadas.

118 Modificación de dosis durante la Continuación: La dexametasona y la vincristina se deberán administrar independientemente de los recuentos celulares en sangre periférica, asegurándose de que el paciente tenga una buena condición clínica.

119 Modificación de dosis durante la Continuación: En aquellos pacientes en quienes hayan requerido ajustes de dosis por debajo del 25% y tengan persistentemente recuentos de leucocitos mayores de 4000/mm3 y RAN mayores de 1000/mm3 (Mas del 50% del tiempo – sin contar la semana después de la dexametasona/vincristina), deberán ser evaluados respecto a adherencia al tratamiento. Para lo cual se sugiere el seguimiento contínuo semanal de hemogramas que facilite los ajustes de las dosis recomendadas.

120 Modificación de dosis durante la Continuación: Aquellos pacientes con adecuada adherencia al tratamiento y quienes hayan requerido ajustes de dosis por debajo del 25% y tengan persistentemente recuentos de leucocitos mayores de 4000/mm3 y RAN mayores de 1000/mm3 (Mas del 50% del tiempo – sin contar la semana después de la dexametasona/vincristina), la 6-mercaptopurina y el metotrexate deberán incrementarse un 30% de la dosis, de forma escalonada. Para lo cual se sugiere el seguimiento contínuo semanal de hemogramas que facilite los ajustes de las dosis recomendadas.

Reintensificación

121 Los pacientes candidatos a trasplante en primera remisión pueden recibir reintensificación y después se les ofrecerá la opción de trasplante, con la intención de maximizar la muerte de células leucémicas antes del mismo.

122 Los pacientes con falla de inducción o >1% de linfoblastos por enfermedad mínima residual en médula ósea al final de inducción a la remisión, podrán recibir el tratamiento de reintensificación después de la consolidación. Sin embargo, la consolidación puede ser acortada, dependiendo de la respuesta del paciente a la terapia y el momento del trasplante. Para los pacientes con más del 0,1% de linfoblastos (determinados por enfermedad mínima residual) en médula ósea en la semana 7 del tratamiento de continuación, se podrá realizar la reintensificación después de completar la reinducción I, una vez haya recuperación de la médula ósea (recuento absoluto de neutrófilos mayor de 300 cels/ mm^3, recuento de leucocitos mayor de 1000/ mm^3 y el recuento plaquetario mayor de 50.000).

123 Después de la administración de reintensificación se esperará igualmente recuperación medular para una nueva evaluación de enfermedad mínima residual en médula ósea, este tratamiento puede ser repetido sólo una vez sí el paciente tiene enfermedad mínima residual persistentemente positiva (>0,01% blastos).

124 El trasplante alogénico de células madre se puede realizar después de 1 ciclo de tratamiento con reintensificación sí la enfermedad mínima residual se negativiza, de otra forma puede ser realizado después de dos ciclos o considerarse otras opciones de tartamientos que busquen negativizar la médula ósea. Los pacientes considerados inadecuados para el trasplante o quienes declinan de su realización o en quienes no se ha identificado un donante, permanecerán en el protocolo y recibirán la quimioterapia programada de acuerdo con su clasificación de riesgo.

Evidencia seleccionada

Los pacientes con LLA, luego de la terapia de inducción y consolidación, requieren de continuación (o mantenimiento) del tratamiento con el fin de prevenir recaídas, y por ello, todos los pacientes con LLA reciben quimioterapia por 2 a 2.5 años (51).

En el apartado de inducción se mencionó el estudio de Pui y colaboradores diseñado para determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA, a través de un protocolo de tratamiento distribuido en dos momentos, uno de inducción a la remisión con consolidación, y otro de terapia de continuación, para un tiempo total de tratamiento de 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños, con resultados de remisión completa en el 98.8% de los pacientes (36). El protocolo de tratamiento, disponible en el material suplementario del artículo, en el cual está descrito los esquemas de manejo relaciona la fase de continuación temprana/reinducción, así:

- Mercaptopurina + dexametasona en el paciente de bajo riesgo de manera semana, excepto en las semanas 1, 4, 7, 9, 14, 17, 19 y 24, en las que se adicionaba vincristina, doxorrubicina o asparaginasa.

- Asparaginasa + mercaptopurina en el paciente de riesgo estándar o de alto riesgo semanalmente, excepto en las semanas 1, 4, 7, 9, 14, 17, 19 y 24, en las que se adicionada

dexametasona, vincristina o doxorrubicina.

Para la terapia de continuación en las semanas 21 a 120, se administraba:

- Para pacientes de bajo riesgo, mercaptopurina + metotrexate semanal, interrumpidas cada 4 semanas con mercaptopurina + dexametasona + vincristina.

- Para pacientes con riesgo estándar o alto riesgo, mercaptopurina + metotrexate por 2 semana, luego mercaptopurina + ciclosfosfamida + citarabina en la 3ª semana (hasta la semana 67), y mercaptopurina + dexametasona + vincristina en la 4ª semana, para luego repetir el esquema.

Relling y colaboradores publicaron en 1999 un estudio cuyo objetivo fue evaluar si los poliglutamatos de metotrexate, los nucleótidos de tioguanina, y la intensidad de la dosis de metotrexate y 6-mercaptopurina eran factores pronósticos en el contexto de tratamiento en fase de continuación en niños con LLA (56). Contaron con la participación de 182 niños que recibieron esquema Total Therapy XII. En el análisis univariado, solamente la dosis de alta intensidad de la 6-mercaptopurina y el metotrexate semanal fueron predictores significativos de la supervivencia libre de eventos (p=0.006 y 0.039, respectivamente). En el análisis multivariado, solamente la dosis de alta intensidad de la 6-mercaptopurina fue predictor. Con base en esta evidencia, los autores concluyeron que el incremento en la intensidad de la dosis de mercaptopurina es un determinante importante en la supervivencia libre de eventos en niños con LLA.

Richards y colaboradores publicaron en 1996 una revisión sistemática con metaanálisis, con el propósito de evaluar los efectos a largo plazo de la duración e intensidad de la quimioterapia de mantenimiento en niños con LLA (57). Incluyeron 42 estudios, para 11941 pacientes pediátricos. En relación con la duración del tratamiento en fase de mantenimiento, se observó una reducción del 36% (±15%) del riesgo de recaída cuando se compara una duración de 2 años frente a 18 meses; 21% (±7%) de reducción del riesgo de recaída cuando se compara una duración de 3 años frente a 2 años. Por el contrario, se observó un aumento 5% (±23%) del riesgo de recaída cuando se compara una duración de 5 años frente a 3 años, si bien no fue estadísticamente significativo.

4.8. RECOMENDACIONES SOBRE RADIOTERAPIA

¿Cuáles son las recomendaciones relacionadas con Radioterapía dentro del manejo del paciente pediátrico con LLA?

Nº	RECOMENDACIÓN
125	No se recomienda la radioterapia en los pacientes tratados para LLA.

Evidencia seleccionada

El tratamiento sobre el SNC es parte fundamental del tratamiento de la LLA en población pediátrica, por lo que previamente se ha indicado la radioterapia craneal en for-

ma profiláctica o terapéutica. Sin embargo, la radioterapia craneal presenta toxicidad a corto y largo plazo, en especial, compromiso intelectual en pacientes muy jóvenes y desarrollo de neoplasias secundarias (42).

Pui y colaboradores diseñaron un estudio, publicado en 2003, dirigido a determinar la supervivencia a largo plazo y tasas de aseguramiento en salud, estado civil y empleo, en pacientes con diagnóstico previo de LLA que han estado sin eventos al menos durante 10 años (58). Se basaron en los datos de 856 pacientes que fueron tratados entre 1962 a 1992. Encontraron que aquellos pacientes que recibieron radioterapia craneal presentaron un mayor riesgo de segundas neoplasias en comparación con los pacientes que no recibieron irradiación (incidencia acumulada a 20 años de 20.9% ±3.9% frente al 0.95% ±0.9%, respectivamente). En relación con la supervivencia global a 10 y 20 años no hubo diferencias. De igual modo, no se evidenciaron diferencias en relación con tasa de aseguramiento en salud, estado civil y empleo, en comparación con datos nacionales (Estados Unidos). Este mismo autor desarrollo un estudio en el que demostró una remisión completa en el 98.8% de los pacientes sin requerir radioterapia craneal (36).

Conklin y colaboradores publicaron en 2012 un estudio diseñado con el propósito de evaluar los desenlaces cognitivos de una muestra de pacientes que nunca habían recibido radioterapia tratados con el tratamiento actual de terapia ajustada al riesgo en LLA bajo el esquema Total Therapy XV (59). Contaron con la participación de 243 pacientes que habían completado 120 semanas luego de completar la terapia de consolidación. Encontraron que el grupo de pacientes con LLA tiene un riesgo significativamente mayor para presentar un desempeño por debajo del promedio en la dimensión de atención, pero sin alteraciones adicionales en cuanto a función intelectual, destrezas académicas, o memoria. Los autores concluyeron que omitir la radioterapia craneal puede ayudar a preservar las habilidades cognitivas globales, si bien el tratamiento con quimioterapia no está exenta de riesgos.

Jacola y colaboradores publicaron en 2016 un estudio de tipo observacional prospectivo con el objetivo de evaluar el riesgo de déficits neurocognitivos en supervivientes de LLA tratados con quimioterapia dirigida a SNC (60). La cohorte consistió en 142 pacientes valorados durante la inducción, 243 pacientes que finalizaron el mantenimiento, y 211 pacientes valorados 2 años después de finalizar el tratamiento. Las cohortes fueron manejadas bajo el esquema de St. Jude Total Therapy XV. Encontraron que, luego de 2 años de tratamiento, la gran mayoría de los pacientes tuvo una función neurocognitiva apropiada para la edad. No obstante, se presentó déficit de atención, así como mayor frecuencia de problemas del aprendizaje, en comparación con datos de población general.

Un estudio publicado en 2011 y desarrollado por Sirvent y colaboradores, cuyo objetivo fue evaluar el significado pronóstico del compromiso inicial del LCR en niños con LLA que participaron en el estudio EORTC 58881, el cual se trató de una cohorte de 2025 pacientes (50), estudio en el que no se utilizó radioterapia craneal preventiva. Los resultados permitieron recomendar el esquema de intensificación de la quimioterapia dirigida a SNC, sin necesidad de incluir la radioterapia dentro del esquema terapéutico.

4.9. MANEJO DE COMPLICACIONES

¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo de las complicaciones relacionadas con el tratamiento de LLA en población pediátrica?

Nº	RECOMENDACIÓN
126	Trombosis cerebral en inducción: En los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo estándar que presenten esta complicación la fase del tratamiento correspondiente a reinducción debe modificarse administrando la dexametasona solamente en la primera semana y la asparaginasa en la segunda y tercera semanas (omitir dexametasona en la tercera semana y L-asparaginasa en la primera semana) y se deberá administrar heparina de bajo peso molecular profiláctica durante todo el tratamiento de reinducción.
127	Trombosis cerebral en inducción, En los casos asignados al grupo de riesgo alto y candidatos a trasplante en primera remisión, la dexametasona será omitida en las semanas 4 a 9 de la continuación y se administrará heparina de bajo peso molecular profiláctica durante las primeras 19 semanas del tratamiento de continuación.
128	Se deberá sospechar Osteonecrosis frente a la presencia de dolor óseo o articular persistente y se recomienda su evaluación con Resonancia Magnética Nuclear.
129	En caso de osteonecrosis con localización epifisiarias o metafisiarias en cadera, rodilla o lesiones talares, el paciente deberá ser remitido a un ortopedista.
130	En los pacientes con osteonecrosis sintomática y con lesiones talares o epifisiarias de la cadera afectando >30% del área de apoyo de peso se debe considerar suspender el tratamiento con dexametasona, especialmente sí ya han recibido la reinducción II.
131	En los pacientes con osteonecrosis asintomática deben ser considerados para disminuir la dosis de dexametasona en un 50%, en especial sí ya han recibido la reinducción II.
132	Se definirá reacción de hipersensibilidad a la asparaginasa todo dolor severo local o desarrollo de otros signos inflamatorios locales posterior a la aplicación, desarrollo de urticaria y/o cualquier otro hallazgo clínico sugestivo de hipersensibilidad.
133	En caso de reacción de hipersensibilidad a la asparaginasa, se deberá reemplazar por Asparaginasa pegilada o asparaginasa erwinia.
134	Todos los pacientes con dolor abdominal en los que se sospeche pancreatitis deben ser evaluados con amilasa sérica, lipasa e imágenes (ultrasonografía abdominal o tomografía computarizada abdominal).
135	En caso de pancreatitis aguda o severa definida como dolor abdominal mayor de 72 horas e incremento de amilasa > ó = 3 veces el valor normal, se contraindica de forma absoluta el tratamiento con asparaginasa.
136	En pancreatitis severa el tratamiento con octreótido debería ser considerado por su efecto inhibitorio sobre la función endocrina y exocrina pancreática. La dosis recomendada es de 3 a 5 mcg/kg (dosis máxima 10 mcg/kg) cada 12 horas, administrada de forma subcutánea o endovenosa en infusión de 30 minutos.

137	En el caso de pancreatitis leve o moderada, la administración de asparaginasa deberá aplazarse hasta que los síntomas y signos desaparezcan y los niveles de amilasa retornen a la normalidad, para después reiniciar el tratamiento con asparaginasa.
138	El tratamiento con L-asparaginasa debe administrarse al menos 2 horas después de las terapias intratecales.
139	Si el paciente desarrolla alergia a los todos los tipos de asparaginasa, la semana del tratamiento de continuación con asparaginasa deberá contar al menos con 6-mercaptopurina a 50mg/m2sc/día y metotrexate 40mg/m2sc/semanal

Evidencia seleccionada

En el estudio de Pui y colaboradores al que se ha hecho referencia con frecuencia en apartados anteriores (36), diseñado para determinar si la irradiación craneal profiláctica puede ser omitida de manera segura del tratamiento de niños con diagnóstico reciente de LLA, que demostró una remisión completa en el 98.8% de los pacientes sin requerir radioterapia, también reportó el perfil de seguridad del tratamiento. Se encontró que el grupo de riesgo estándar y alto riesgo, que recibieron dosis mayores de dexametasona y asparaginasa, tuvo más frecuencia de eventos adversos de osteonecrosis (riesgo acumulado a 3 años de 15.5%), trombosis (12.9%) e hiperglicemia (13.2%) en comparación con el grupo de bajo riesgo (riesgo acumulado a 3 años de 2.4%, 2.1% y 3.8%, respectivamente).

Kaste y colaboradores publicaron en 2015 un estudio en el cual se buscaba evaluar la utilidad del tamizaje con resonancia magnética para detectar osteonecrosis de cadera extensiva en pacientes pediátricos tratados con glucocorticoides para LLA (61). Se realizó RMN a los 6 y 9 meses desde el diagnóstico (tamizaje temprano) y al culminar la quimioterapia (evaluación final). Encontraron que la RMN en tamización temprana tenia una sensibilidad de 84.1% y especificidad de 99.4% para osteonecrosis extensiva asintomática. El número de articulaciones tamizadas para detectar una lesión fue de 4.4 en pacientes mayores de 10 años, y de 198 articulaciones para pacientes menores de 10 años. De las 40 lesiones extensivas en pacientes mayores de 10 años, 19 requirieron reemplazo total de cadera y ninguna mejoró. De 8 lesiones en pacientes menores de 10 años, ninguna requirió de reemplazo articular y 4 mejoraron. Con base en lo anterior, los autores concluyeron que para pacientes menores de 10 años que requiere de terapia prolongada con glucocorticoides, la tamización para osteonecrosis de cadera extensiva es innecesaria debido a su menor riesgo y tendencia a que las lesiones mejoren.

Por otro lado, Inaba y colaboradores publicaron en 2018 un estudio diseñado para evaluar los factores de riesgo clínicos, farmacocinéticos y genéticos que influyen sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO), en especial la caída de la DMO durante el tratamiento (62). Se determinó la DMO mediante tomografía computarizada de columna al momento del diagnóstico, a las 120 semanas de terapia de continuación, y luego de 2 años de haberse terminado el tratamiento. Basándose en los datos derivados de 363 pacientes, encontraron la media del puntaje Z de DMO fue 0.06 al momento del diagnóstico, se reduce a -1.08 a la semana 120, pero se recupera parcialmente a -0.72

luego de 2 años de culminar el tratamiento. Pacientes que desde el diagnóstico presentaron un Z-DMO bajo, se mantuvieron en valores bajos después del tratamiento.

4.10. SEGUIMIENTO

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

N°	RECOMENDACIÓN
140	Se recomienda realizar Enfermedad Mínima Residual (por citometría de flujo) en médula ósea como prueba para estratificación de riesgo.
141	Se recomienda la medición de Enfermedad Mínima Residual (por PCR o citometría de flujo), al día 15 en médula ósea y al final de inducción.
142	Se recomienda que la citometría de flujo sea realizada por personal entrenado en esta prueba.
143	Se sugiere realizar EMR como predictor de recaída en LLA.
144	Se recomienda realizar consulta de seguimiento posterior a finalizar el tratamiento con onco-hematología pediátrica, hematología pediátrica u oncología pediátrica con la siguiente periodicidad mínima: • 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 Estas periodicidades pueden ser aumentadas a criterio del grupo médico tratante, de acuerdo a las características clínicas y psicosociales de cada paciente.
145	Se recomienda realizar hemograma en cada consulta de seguimiento posterior al alta
146	Se recomienda realizar otros paraclínicos adicionales al hemograma posterior al alta solamente si la condición clínica del paciente lo amerita.
147	Se sugiere seguimiento posterior al alta para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas neuropsicológicas, así como valoración por neuropediatra y neuropsicología.
148	Se realizará evaluación neurosicológica a los 2 años del alta y ecocardiograma anualmente posterior al alta del tratamiento.
149	Se recomienda a las instituciones educativas brindar a los pacientes el apoyo académico ajustado de acuerdo con las necesidades durante y después del tratamiento.
150	Se recomienda seguimiento para todos los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia por riesgo de desarrollar secuelas: baja talla, osteonecrosis, obesidad, diabetes, alteraciones del desarrollo sexual u otros trastornos hormonales, se recomienda que sean valorados por endocrinología pediátrica.

151	Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia deben tener un seguimiento médico por riesgo de desarrollar segunda neoplasia.

Evidencia seleccionada

Los diferentes estudios presentados en anteriores apartados dan muestra de que se debe garantizar el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de LLA, considerando que la duración del tratamiento desde las etapas iniciales del tratamiento (inducción y consolidación) hasta el final de la continuación son de 120 semanas aproximadamente (36), así como el monitoreo estricto de la enfermedad mínima residual en las fases iniciales del tratamiento (38), presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo en cada quimioterapia intratecal realizada (45), y la batería de exámenes de laboratorio necesaria para diagnosticar complicaciones asociada al tratamiento o recaídas (42,51,55).

Por otro lado, considerando las implicaciones del tratamiento dirigido a prevenir o manejar el compromiso en SNC, el seguimiento de todo paciente pediátrico con LLA se debe acompañar de valoraciones por neuropsicología, con el fin de detectar tempranamente alteraciones cognitivas relacionadas con la atención y memoria de trabajo (58,60,63).

En aquellos pacientes que por algún motivo fueron tratados con radioterapia craneal, se debe hacer seguimiento de habilidades cognitivas, al igual que detección temprana de segundas neoplasias (58).

5. ROL Y PERSPECTIVAS DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA

La evidencia ha mostrado que los equipos multidisciplinarios han tenido un efecto positivo en los desenlaces en salud de los pacientes con cáncer (65,66). En este sentido, el papel que cada profesional cumple en todo el ciclo de atención del paciente oncológico es fundamental para lograr los mejores resultados, a la vez que se brinda un manejo integral y óptimo. Sin embargo, el profesional de enfermería tiene un alcance particular que lo sitúan en el centro del equipo multidisciplinario, a la vez que tiene un contacto más estrecho con el paciente y su familia/cuidador.

El profesional de enfermería tiene unas funciones clave en el proceso de atención del paciente con cáncer, como son (67):

- **Enseñanza:** Fomentar en los pacientes y sus familias el desarrollo de habilidades y herramientas para la toma de decisiones y el desarrollo del autocuidado, incluido el manejo de los síntomas.

- **Cuidador:** Relacionarse genuinamente con la dimensión humana de la experiencia de la enfermedad y proporcionar consuelo y apoyo físico, emocional y espiritual.

- **Coordinador:** Gestionar entre múltiples servicios el desarrollo de objetivos compartidos (paciente-profesional de salud) y un plan de tratamiento coherente y transparente.

- **Defensor:** Representar las necesidades y preferencias de los pacientes y sus familiares al desarrollar e implementar un plan de tratamiento.

- **Movilizador:** Ser atento, asertivo e innovador para responder a las necesidades dinámicas de los pacientes y sus familias.

Transversal a estas funciones, los profesionales de enfermería cuentan con atributos esenciales para el cuidado de los pacientes: experiencia clínica, orientación a la familia, atención perceptiva, colaboración y deliberación (67).

Reconociendo que el profesional de enfermería cumple con un rol integrador dentro y fuera de los servicios de oncológicos, y un rol articulador intra e interinstitucional, se realizó una actividad de grupo focal semiestructurado con profesionales de enfermería de la ciudad de Cali que están íntimamente vinculados con el proceso de atención del paciente con cáncer.

Se partió de un modelo conceptual básico de percepciones laborales caracterizado por tres elementos:

- **Perspectiva asistencial:** son aquellos profesionales de enfermería involucrados en proceso de atención clínica y contacto directo con el paciente y su familia. El campo de acción es en las IPS hospitalarias y oncológicas.

- **Perspectiva administrativa:** corresponde a los profesionales de enfermería cuya función esencial es el desarrollo del proceso administrativo (planeación, organización, dirección y control) tanto de los servicios asistenciales como de la gestión de riesgo poblacional. El campo de acción habitualmente es en la coordinación o jefaturas de servicios especializados en IPS, o en los departamentos de gestión de riesgo de las EAPB

- **Perspectiva clínico-administrativa:** rrepresenta a los profesionales de enfermería que tiene funciones tanto asistenciales como administrativas, como lo son los programas de navegación, o el personal de auditoria clínica.

A continuación de describe los elementos extraídos del grupo focal.

Funciones esenciales del profesional de enfermería desde la perspectiva asistencial:

- Cuidado directo de los pacientes desde el ámbito ambulatorio y hospitalario.

- Coordinación de la quimioterapia, radioterapia u otras modalidades de tratamiento.

- Articulación con el profesional de enfermería de navegación para cumplir con los tiempos de ciclos, así como control con otros profesionales de salud.

- Educación al momento del diagnóstico, y especialmente durante el tratamiento.

- Seguimiento de los potenciales efectos secundarios del tratamiento.

- Atención de las complicaciones relacionadas con el tratamiento.

- Verificación de adherencia a las recomendaciones impartidas, en especial cuando la

quimioterapia es oral.

- Activación de canales de comunicación para la transferencia del cuidado del paciente cuando se requiere de servicios prestados en instituciones diferentes.

- Realización, monitoreo y evaluación de los programas de tamización.

- Organización de los programas y rutas de prevención y detección temprana de la enfermedad.

- Gestión poblacional en cuanto a la identificación de grupos de riesgo alto para cáncer, priorización de los mismos y activación de intervenciones clínicas.

- Coordinación con actividades de promoción de la salud desde la atención primaria.

- Educación a los demás profesionales de la salud como uno de los componentes del trabajo de los equipos multidisciplinarios.

Retos desde la perspectiva asistencial:

- Falta de recurso humano para la multiplicidad de actividades de los programas asistenciales tanto en la atención ambulatoria como en la hospitalaria, para brindar la individualización requerida con cada paciente

- Barreras administrativas con los procesos para articular prestadores en la transferencia del cuidado.

- Desafíos operativos ante la alta demanda de servicios oncológicos y saturación de las capacidades instaladas de las IPS.

- Si bien se realizan procedimientos de priorización, el ideal es hacer un seguimiento de cada caso de la cohorte de pacientes con sospecha de cáncer y con diagnóstico establecido de cáncer.

- Dificultades operativas en las rutas de atención cuando existen recursos limitados y no hay una adecuada gestión desde la EAPB o la Entidad Territorial.

Funciones esenciales del profesional de enfermería desde la perspectiva administrativa:

- Monitoreo y seguimiento de las autorizaciones tanto de servicios incluidos en el plan de beneficios en salud (PBS) como aquellos no incluidos en el plan de beneficios en salud (No PBS).

- Programación de los ciclos de quimioterapia por cada paciente.

- Participar en los procesos de habilitación de servicios.

- Gestión del acceso y manejo de los pacientes durante su estancia hospitalaria.

- Planeación, coordinación y gestión documental de la junta de tumores.

- Comunicación con los familiares/cuidadores.

- Garantizar el egreso seguro de la hospitalización.

- Gestión de la información para el reporte de la Cuenta de Alto Costo.

- Planeación de la red de prestadores y los mecanismos de articulación desde la EAPB.

- Abordaje las condiciones psico-sociales que pueden afectar el proceso de atención.

• Gestión de servicios relacionados con la atención de salud no relacionadas directamente con las actividades sanitarias, como el trasporte y alojamiento mientras se encuentran en quimioterapia o radioterapia (aplica sólo para población pediátrica según lo establecido en la Ley 1388 de 2010).

Retos desde la perspectiva administrativa:

• Aumentar la voluntad política entre los prestadores y aseguradores para la creación de redes de atención integrales y funcionales.

Funciones esenciales del profesional de enfermería desde la perspectiva clínico-administrativa (incluye el proceso de Navegación):

• Coordinación con los procesos de autorización y otras áreas administrativas que participan directa o indirectamente en la atención del paciente.

• Dirección y acompañamiento de los equipos de gestión de casos desde el aseguramiento.

• Activación entre los programas de atención domiciliara y otros extramurales con las necesidades en salud de los pacientes.

• Generación de sistemas de alertas.

• Monitoreo de los indicadores de proceso y resultado.

• Seguimiento a la oportunidad y disponibilidad de los servicios de la IPS oncológica, así como el cumplimiento por parte del paciente en cuanto a asistencia.

Retos desde la perspectiva clínico-administrativa:

• Limitación de los sistemas de información. Este punto es muy sensible para lograr los resultados esperados de la gestión del programa de navegación.

• Bagaje cultural y social del paciente, que puede dificultar el adecuado seguimiento y navegación.

• Pacientes con enfermedades rápidamente progresivas que llevan al limite el tiempo de respuesta del equipo de navegación.

• Gestión de las comorbilidades y necesidad de manejo interdisciplinario por fuera de los servicios oncológicos.

• Desafío en cumplir con los tiempos de empalme entre el tratamiento sistémico y las intervenciones quirúrgicas.

Programa de navegación

Uno de los temas recurrentes en la actividad del grupo focal fue la necesidad de fortalecer los programas de navegación. Los profesiones de enfermería que dirigen la navegación de un paciente con cáncer tienen el potencial de impactar favorablemente en los desenlaces en salud, tales como mejorar la oportunidad de diagnóstico, reducción del tiempo para inicio del tratamiento, satisfacción del paciente, así como en la supervivencia y calidad de vida (68,69). Esto se logra a través de (70):

• Continuidad de la información clínica del paciente.

• Continuidad en el manejo (transferencia efectiva del cuidado).

• Continuidad en el relacionamiento entre los prestadores y el asegurador.

- Activación de mecanismos de afrontamiento.

- Autocuidado en cáncer.

- Soporte psico-social del paciente.

En este orden de ideas, el grupo de profesionales de enfermería entrevistados proponen los siguientes elementos que pueden fortalecer los programas de navegación de la ciudad de Cali:

- Cabildeo, desde el punto de vista de salud pública, para lograr alinear los intereses de los actores clave de la ciudad.

- Visibilizar la importancia del impacto de la navegación en el logro de la triple meta (resultados en salud, optimización de recursos, mejor experiencia de la atención).

- Unificación de un modelo de navegación con alcance de ciudad y región.

- Consolidación de un sistema de alertas tempranas.

- Fomento de la investigación local para aportar evidencia respecto a la eficacia y costo-efectividad de un programa de navegación oncológico.

6. PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

6.1. ASPECTOS GENERALES

Las GPC tienen como propósito fundamental brindar ciertas pautas para el apoyo en la toma de decisiones clínicas, de tal forma que reduzca la variabilidad médica relacionada con la atención clínica independiente de su calidad. En este sentido, representa una herramienta que buscar facilitar el acceso de la mejor evidencia disponible para afrontar los problemas clínicos del día a día de los equipos de salud, de tal manera que esto redunde en la atención óptima del paciente con cáncer. Para cumplir con este propósito, la presente guía debe implementarse por parte de todos aquellos actores que estén involucrados en la atención de la población oncológica, sea de manera directa o indirecta.

Pero la implementación propiamente dicha es el paso final de un proceso. Este proceso consiste en cuatro momentos (26):

- **Adopción:** hace referencia a la decisión y compromiso de los actores para incorporar en su práctica cotidiana, sea clínica o administrativa, las recomendaciones contenidas dentro de la guía.

- **Difusión:** hace referencia a los procedimientos de distribución de la información que dan a conocer la guía y sus recomendaciones. Este paso corresponde a actividades de divulgación pasiva mediante la entrega de copias del manuscrito ya sea físico o por medio digital, presentación en medios de comunicación y eventos de socialización con un alcance de presentación de la guía.

- **Diseminación:** hace referencia a un proceso activo, sistemático y organizado, encaminado a la ejecución de actividades tendientes a trasladar el conocimiento a los usuarios finales de la guía. A diferencia

del paso de difusión, este corresponde a todas aquellas actividades de comunicación y educación orientadas a la compresión y reconocimiento de las recomendaciones de la guía.

- **Implementación:** corresponde a la puesta en marcha real de la guía, esto es, se traslada las recomendaciones "desde el papel" a la toma de decisiones en la "realidad del día a día". Para lograr este paso, aparte de pasar por los anteriores, se requiere de la identificación y abordaje de potenciales barreras para la efectiva implementación de la guía.

Existe evidencia desde principios de la década de los 90 de que las guías de práctica clínica tienen el potencial de mejorar los desenlaces en salud (71). En 2001 Smith y Hillner publicaron un estudio sobre el impacto de las guías de práctica clínica en cáncer, encontrando efectos positivos sobre la estancia hospitalaria, tasas de complicaciones y costos asociados (72). En este último estudio, comentan los autores los factores que se asociaron con el éxito del efecto de las guías: desarrollo de guías basadas en la evidencia, guías diseminadas a todos los profesionales de salud involucrados, implementación que incluye retroalimentación directa en el desempeño del médico o retroalimentación general sobre el desempeño del sistema, y responsabilidad para actuar acorde a las guías por medio de incentivos (presión de pares).

Infortunadamente, existe una brecha importante entre la evidencia y la práctica, pues el mero hecho de que la guía (y por tanto la evidencia) esté disponible no implica que automáticamente la calidad en la atención mejorará, el denominado "abismo de la calidad": la brecha entre la práctica actual frente a la atención óptima del paciente (73). De hecho, una publicación del 2017 evaluó el nivel de adherencia a guías de cáncer (74), encontrando que el promedio de adherencia varió entre 40% al 99%, y que dependía en algunos casos de guías específicas del grupo de riesgo (la adherencia a guías de cáncer de pulmón osciló entre 40% a 70%, mientras que la de cáncer de mama estuvo entre 90% a 100%) y en otros dependía de su alcance (mayor adherencia a la que se limitaron a manejo farmacológico vs guías con un mayor alcance, es decir, desde diagnóstico hasta tratamiento).

Grol publicó en 2003 un artículo en el que exponía algunos lineamientos para una implementación efectiva (75). Grol comenta que el cambio conductual hacia una adopción e implementación de las guías es posible, pero que tal cambio requiere de un abordaje en diferentes niveles (profesional, equipo de salud, institución, sistema de salud), y de un plan que depende tanto de la guía misma (su alcance) como de la identificación de barreras y facilitadores del cambio.

Con el fin de identificar actores clave, así como barreras potenciales para la implementación de la presente guía, se realizaron entrevistas grupales semiestructuradas con representantes de las Entidades Administradoras del Plan de Beneficios -EAPB-. Se decantó por este actor ya que, desde su perspectiva de aseguramiento, definido éste como "la administración del riesgo financiero, la gestión del riesgo en salud, la articulación de servicios que garantice el acceso efectivo, la garantía de la calidad en la prestación de servicios de salud y la representación del afiliado ante el prestador y los demás actores" (76), tiene la visión más allá de un prestador y es el que concentra y responde por la gestión integral del riesgo de la población con cáncer.

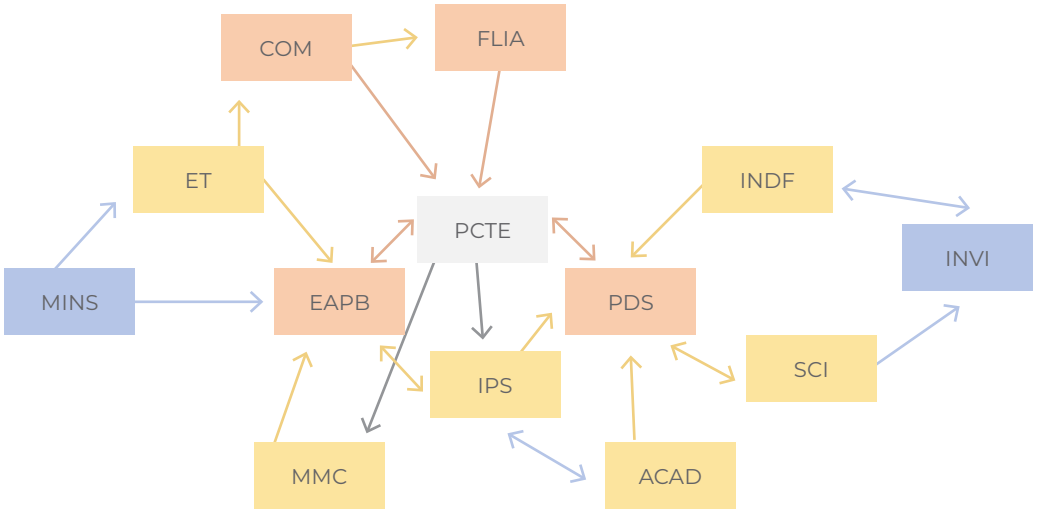
6.2. IDENTIFICACIÓN DE ACTORES

Con base en las entrevistas grupales, se identificaron actores que se consideran clave en el proceso de implementación de la guía, ya que están relacionados directa o indirectamente con la atención de los pacientes con cáncer. Estos actores son (organizados en orden alfabético):

- Comunidad
- El paciente
- Entidad territorial
- Entidades Administradoras del Plan de Beneficios -EAPB-
- Familia y red de apoyo al paciente
- Industria farmacéutica
- Instituciones Prestadores de Servicios de Salud -IPS-
- INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos)
- La academia
- Medios de comunicación masiva
- Ministerio de Salud y Protección Social
- Profesionales de la salud
- Sociedades científicas

Así mismo, se elaboró el siguiente mapa de actores que no busca ser exhaustivo, pero sí evidenciar aquellos actores con influencia directa sobre el paciente (rojos), aquellos con influencia indirecta (amarillos) y aquellos con un rol regulador sobre otros actores diferentes al paciente (azul).

Ilustración 1 Mapa de actores clave



FUENTE: Elaboración propia.
PCTE: paciente. EAPB: Entidad administradores del plan de beneficios. IPS: Institución prestadora de servicios de salud. PDS: profesionales de salud. ACAD: Academia. SCI: Sociedades científicas. INDF: industria farmacéutica. INVI: INVIMA. MMC: medio masivos de comunicación. FLIA: familia. COM: comunidad. ET: Entidad territorial. MINS: Ministerio de Salud.

Como actores del sistema de salud de la ciudad de Cali, tienen un papel sobre el proceso de implementación de la presente guía de práctica clínica. Una vez identificados, y de acuerdo con su rol sobre el paciente e influencia sobre el sistema, se proponen varias estrategias para vincular adecuadamente en los procesos de adopción, difusión, diseminación e implementación (77):

- **Monitoreo:** Seguimiento o rastreo de las posiciones de los actores mediante investigación o discusión con otras partes.

- **Mensajes:** Adaptar el alcance y la mensajería de las comunicaciones para satisfacer las expectativas de los actores, además de crear y dirigir mensajes a actores específicos.

- **Abogacía:** Actividades para conseguir apoyo para un esfuerzo específico.

- **Consultoría:** Solicitar comentarios o retroalimentación explícitos sobre el plan de implementación. Implica una expectativa por parte de los actores consultados de que la guía realizará cambios concretos con base en la consultoría efectuada.

- **Colaboración:** Iniciar o participar en un diálogo bidireccional centrado en el aprendizaje mutuo y las soluciones. Puede incluir la creación conjunta de nuevas ideas y enfoques.

- **Innovación:** Trabajo compartido sobre objetivos comunes de la guía y los actores. Puede incluir la co-creación, así como la co-implementación, de nuevas ideas.

6.3. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS

Mediante entrevistas grupales realizadas entre septiembre y octubre de 2020 con representantes del equipo de gestión de riesgo en salud de las EAPB, se identificaron potenciales barreras en el proceso de atención del paciente con cáncer. Estas barreras se clasificación de acuerdo con las categorías propuestas en la guías metodológicas para la elaboración de guías del Ministerio de Salud (25). Sin embargo, dada la multiplicidad de tipos de barreras encontradas en el contenido discursivo de los representantes de las EAPB, se procedió a realizar una sub-categorización, la cual se describe a continuación:

Tabla 2 Barreras potenciales de la atención del paciente con cáncer

CATEGORIA	SUB-CATEGORIA
Calidad de la guía	Ausencia de escalonamiento terapéutico
	Dificultades para el uso apropiado de la guía por parte de profesionales de salud no médicos.
	Desconocimiento en tiempos y frecuencias en el seguimiento
	Recomendaciones desactualizadas de las guías actuales.

Contexto organizacional	Deficiencias en los Canales de comunicación Paciente-EAPB-IPS
	Falta de Confianza entre EAPB-IPS
	Falta de Coordinación de la atención (navegación incompleta)
	Mal Funcionamiento de equipos y dispositivos que retrasan la atención (ej. Mal funcionamiento del resonador
	Desconocimiento del Mecanismo de Puerta de entrada hacia la ruta oncológica
	Ausencia de un Prestador Integral
	Ineficiencias en el Proceso de autorizaciones y prestación no efectiva del servicio
	Fallas en la Red de prestadores: organización, articulación, integración servicios
	Mal Relacionamiento con el Ente Territorial
	Deficiencias en Sistemas de información
Contexto social	Cartera pendiente por la EAPB
	Falta de Gestión del No PBS: uso apropiado, uso de criterios de costo-efectividad
	Baja Oferta de servicios en salud especializados y sub-especializados
	Pagos prospectivos ausentes o no integrales
	Problemas en la Relación contractual IPS-EAPB
	Dificultades en el acceso de la población procedente de entorno rural
Individual profesional	Falta de Activación Temprana del Equipo de Cuidados Paliativos
	Falta de Adherencia a guías y protocolos
	Conocimiento escaso del sistema de salud en cuanto a rutas de atención, redes de prestadores
	Notas en historia clínica deficientes de información relevante
	Cambio inesperado de IPS de atención
	Variabilidad en la práctica médica elevada
	Falta de formación y capacitación del RRHH de Atención Primaria para interpretación de tamizajes alterados y sospecha precoz de cáncer

Otros (categoría emergente)	Baja calidad y desempeño de las pruebas diagnósticas Carga de enfermedad elevada para la ciudad de Cali Uso inapropiado del sistema de clasificación CIE-10 Efectos adversos frecuentes que desincentivan a los pacientes de continuar el tratamiento. Ausencia de monitoreo de la cohorte de supervivientes asociado a incertidumbre de cuando finaliza el seguimiento por parte de la IPS Oncológica No priorización de población en riesgo alto Problemas jurídicos y operativos relacionados por reputación de la EAPB Falta de un programa estructurado por parte de la IPS oncológica que vaya mas allá de una atención de la consulta
Paciente	Falta de adherencia o empoderamiento del paciente Complejidad elevada del caso relacionado con multimorbilidad o presentación atípica que retrasa el diagnóstico. Migración de domicilio recurrente que dificulta el seguimiento Mitos y creencias que pueden impedir el acceso temprano o la continuidad en el tratamiento
Proceso de implementación	Diseminación de guías deficiente
Tecnologías emergentes innovadoras	Falta de acuerdos en el uso de tecnologías recientes o costosas entre la IPS y la EAPB Rol del INVIMA poco claro en cuanto a la incorporación de nuevas tecnologías, actualización de indicaciones terapéuticas y socialización a sociedades científicas, profesionales de salud y EAPB del cabildeo de la industria farmacéutica.

6.4. PLANTEAMIENTO DE ESTRATEGIAS O FACILITADORES PARA RESOLVER LAS BARRERAS

Con las barreras identificadas por los representantes de las EAPB, se procedió a formular posibles estrategias o facilitadores que puedan resolver tales barreras. Con el fin de analizar las diferentes propuestas, se procedió a generar categorías fundamentas teóricamente en los componentes de salud basada en valor de Michael Porter (78), junto con dos componentes del Modelo de Cuidados Crónicos (79). A continuación, se describen las propuestas de estrategias o facilitadores:

Equipo de salud multidisciplinario

- Aumentar la formación y capacitación en oncología por parte de los profesionales de auditoría clínica.
- Desarrollar consenso entre los profesionales

de la salud en cuanto al uso de tecnologías en salud No PBS de alto costo, respecto a uso apropiado, indicaciones sustentadas en la evidencia, limitaciones en el uso, y resultados esperados. Esta propuesta busca evitar barreras por procesos de auditoria de pertinencia y reprocesos interinstitucionales.

- Diseñar formatos de guías y protocolos teniendo en cuenta el usuario objetivo, esto con el fin de visibilizar y estandarizar la práctica clínica de los profesionales de salud que participan en el cuidado del paciente con cáncer (ej: profesionales de enfermería, personal administrativo, entre otros)

- Generar incentivos para que los profesionales de la salud se apoyen en las diferentes Sociedades Científicas a través el uso del formato UNIRS, con el fin de promover la inclusión de nuevas indicaciones INVIMA, o actualización de estas, por medicamentos de reciente incorporación al mercado colombiano, o con un nuevo uso terapéutico no contemplado por el INVIMA.

- Involucrar a los actores de la academia para la discusión, diseminación y construcción de las recomendaciones de las guías

- Promover el uso adecuado de la plataforma MIPRES en aspectos como dosis, cantidad según dosis, tiempo de tratamiento, indicación INVIMA vs indicación en la prescripción (algunas tecnologías son PBS según el diagnóstico).

- Promover la satisfacción del profesional de la salud mediante contratación directa, capacitaciones, espacios para retroalimentación entre pares y compañeros, entre otros mecanismos que fomenten la preparación y empoderamiento del equipo de salud.

Gestión del riesgo en cáncer

- Coordinar las actividades propias de la Entidad Territorial con los mecanismos de captación e identificación de pacientes por parte de la EAPB.

- Generar sistemas de alerta temprana cuando surja una prueba de tamización alterada.

- Proponer sistemas de clasificación de riesgo administrativo, esto es, un sistema que permita priorizar y/o agilizar procesos administrativos de tal forma que activen una ruta diferencial ante ciertos pacientes que por su condición clínica o psico-social requieran de tiempos de atención acortados y que pueden impactar directamente en desenlaces en salud. Este sistema estaría diseñado tanto por la EAPB en conjunto con su Prestador Oncológico y Prestador Primario.

- Formar personal administrativo “experto” o “gestor centinela” que puede no ser profesional de salud, pero sí altamente capacitado y entrenado en los requerimientos de la ruta de atención.

Mecanismos de pago

- Buscar los medios para que los mecanismos de pago involucren la sospecha de cáncer y no sólo desde el diagnóstico por histopatología del cáncer. Esto podría incluir en el pago servicios de tamización y la patología.

- Considerar la posibilidad de que los pagos prospectivos incluyan viáticos y traslados, especialmente en lo referente a población pediátrica.

- Generar alternativas a los mecanismos de pago prospectivos globales en cáncer por mecanismos que cubran sólo un grupo

de riesgo (por ej, un PGP únicamente para LLA).

• Incentivar la migración de mecanismos de pago por actividad a presupuestos globales prospectivos, u otros mecanismos de pago prospectivos, que apalanquen las rutas de atención y coordinen la red de prestadores.

• Para aquellas atenciones que se paguen mediante mecanismos de pago por actividad o evento, se propone mejorar los tiempos de radicación de facturas por parte de la IPS, así como mejorar los tiempos de glosas y conciliaciones por parte de la EAPB, con el propósito de mitigar cualquier cartera potencial que pueda afectar directa o indirectamente la prestación de servicios oncológicos.

Monitoreo y seguimiento

• Establecer pautas de seguimiento en el paciente con cáncer de la manera más detallada y especificando las frecuencias/intervalos de uso de tecnologías en salud, sean consultas, laboratorios, imágenes, con el propósito de fortalecer los equipos de seguimiento de cohortes (tanto desde la IPS como de la EPAB).

• Fortalecer los equipos encargado de la navegación del paciente oncológico, mediante la formación y capacitación del personal, así como con la disponibilidad de usar tecnologías informáticas que faciliten el proceso de captura, procesamiento y análisis de la información.

• Promover los sistemas de farmacovigilancia por parte de la EAPB y la IPS.

• Promover programas para el seguimiento de la cohorte de supervivientes, y acordar cuándo y cómo se daría alta por parte de oncología, y qué pautas debería seguir el Prestador Primario en este tipo de pacientes.

Paciente, familia y comunidad

• Activar e involucrar a la red de apoyo del paciente, grupo familiar y/o cuidadores sobre la importancia y significados de los Cuidados Paliativos

• Generar mecanismos de activación de la comunidad cercana al paciente con cáncer dirigidos a fomentar la identificación de signos de alarma, utilización de pruebas de tamización, asistencia a programas, y reconocimiento de su IPS primaria.

Plataformas de información

• Fomentar el uso de un sistema de información común y unificado entre los actores del sistema de salud de la ciudad de Cali.

• Formar y capacitad al personal de salud respecto a las plataformas de información, su relevancia y dependencia de la historia clínica como fuente primaria de datos. Se incluiría socializar la importancia e impacto que tiene el uso de los CIE-10.

• Proponer un repositorio de biopsias de la ciudad de Cali, similar al registro poblacional de cáncer, con un sistema de clasificación consensuado.

• Utilizar Apps u otras plataformas de TIC para facilitar procesos de autorizaciones, gestión de citas, entre otros.

Redes integrales e integradas en salud

• Ante eventualidades que impidan la adecuada prestación de servicios en salud, socializar y mantener al corriente a toda la

red de prestadores aliadas a la EAPB para activar redireccionamiento o alternativas de prestador, en pro de la oportunidad y continuidad de la atención del paciente con cáncer.

- Articular de manera efectiva los programas de atención primaria, red de urgencias, red hospitalaria y red complementaria como la puerta de entrada al Prestador Oncológico.

- Considerando la importante carga de enfermedad (riesgo primario) del cáncer en la ciudad de Cali, se propone que las EAPB e IPS cuenten con el recurso humano necesario para operativizar las rutas, los acuerdos contractuales, los reportes de información, etc.

- Convocar a una mesa técnico-científica en la que participen las IPS, EAPB y Entidad Territorial, con el propósito de realizar un consenso de ciudad dirigido al uso escalonado de medicamentos de uso oncológico.

- Crear salas situacionales entre las IPS oncológicas con el fin de generar un espacio para la gestión del conocimiento en cáncer desde la perspectiva del prestador, esto es, unificar criterios clínicos de diagnóstico y tratamiento, así como esquemas de seguimiento, apoyados por las guías de práctica clínica de cada institución, así como guías complementarias (como el presente documento).

- Crear salas situacionales entre las EAPB con el fin de generar un especio para gestión del conocimiento, esto es, unificar criterios de gestión del riesgo en cáncer, lecciones aprendidas de casos de pacientes complejos, estrategias exitosas, entre otros elementos. Esta estrategia puede estar mediada por el Ente Territorial, así como otras organizaciones (ej. ACEMI).

- Desarrollar rutas de atención por parte de las EAPB que integren las necesidades en salud de la población con cáncer, acompañado de actividades de socialización y diseminación que permitan articular la red de prestadores en términos estructurales y funcionales, y dirigidas al cumplimiento de indicadores de red (no indicadores por IPS).

- Establecer un contrato entre la EAPB y la IPS de tal forma que sea detallado en los servicios pactados, el uso de plataformas de información, frecuencia y contenidos de información entre ambas partes, y que en su construcción se involucre los equipos táctico-operativos.

- Fomentar el desarrollo de tecnologías que contengan información clínica sensible y relevante por parte del paciente, que facilite la articulación entre los prestadores que le brindan la atención.

- Fortalecer los espacios entre la IPS y la EAPB para la discusión de casos, encaminado a lograr resultados en salud mediante el ajuste y/o corrección de procesos y planes de mejoramiento. En esta estrategia estaría contemplado comités de seguridad del paciente, hospitalización potencialmente evitable, mortalidad evitable, casos atípicos o de alto costo, entre otros.

- Generar herramientas que apoyen la toma de decisiones clínica, como son las vías clínicas, algoritmos de tratamiento, protocolos, y demás elementos que disminuyan la variabilidad de la práctica médica. Esto podría ser la materialización de un estándar de ciudad y que evita cambios en el manejo si el paciente migra a otra IPS para su atención.

• Generar los canales de comunicación y equipos articuladores entre la alianza IPS-EAPB en el marco de generación/modificación contractual, de tal forma que el recurso humano involucrado en todos los procesos reconozca su par en la otra institución y su apoyo administrativo.

Unidad de práctica integrada en cáncer

• Crear mesas a nivel municipal o departamental en el que se realicen consensos respecto a la incorporación de una tecnología emergente o recién llegada al mercado, y que se articule con una dependencia del INVIMA (similar al proceso de ingreso de biosimilares).

• Desarrollar la post-consulta como mecanismo de validación tanto de puerta de entrada a ruta oncológica como de activación del paciente y red de apoyo.

• Explorar la inclusión en las guías la heterogeneidad o variabilidad esperada de los pacientes, ya que no todos siguen un mismo curso de enfermedad.

• Explorar la inclusión en las guías de la heterogeneidad o variabilidad esperada de los pacientes, ya que no todos siguen un mismo curso de enfermedad.

• Explorar la resolutividad esperada y alcance de especialidades frente a la demanda de sub-especialidades, con el fin de encontrar un equilibrio entre las necesidades de los pacientes y la capacidad instalada de la ciudad de Cali.

• Fortalecer los programas de atención domiciliara para garantizar el acceso a pacientes que residen en la periferia/zona rural de la ciudad de Cali.

• Garantizar por parte de la EAPB los canales de comunicación para resolver dudas o inquietudes administrativas, y por parte de la IPS en cuanto a asignación de citas, en especial si el paciente requiere de múltiples servicios ofertados por el mismo prestador (ej, control con oncología, con cirugía oncológica, y con cuidados paliativos)

• Generar actualizaciones frecuentes de las guías para los grupos de riesgo priorizados.

• Generar los incentivos necesarios para la transformación de las IPS oncológicas en UFCA y UACAI.

• Para optimizar el recurso, se propone establecer acuerdos para agotar en primera instancia los medicamentos PBS, teniendo en cuenta aspectos de costo-efectividad.

• Realizar guías focalizadas en el uso apropiado de medicamentos especificados, ya sea por su alto volumen y/o su alto costo.

6.5. EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN

Finalmente, en la medida que el proceso de implementación de la presente guía vaya tomando lugar entre los actores del sistema de salud de la ciudad de Cali, se debe ejecutar una evaluación de la línea de base sobre la que se despliega la guía y, posteriormente, mediciones del impacto que va generando su uso.

La Cuenta de Alto Costo elaboró en 2020 un consenso basado en la evidencia de indicadores de gestión del riesgo, que contó con la participación de múltiples actores del sistema de salud, con el fin de “evaluar y monitorear la gestión del riesgo en cáncer realizada por entidades aseguradoras

y prestadores de servicios de salud" (80). A partir de este documento, se propone los siguientes indicadores de proceso y resultados para evaluar la implementación:

Indicadores de proceso

Oportunidad del diagnóstico a partir del ingreso al centro que confirma la LAP (Leucemia Aguda Pediátrica)

Definición	Expresa el tiempo promedio de espera entre el ingreso del menor de 18 años al centro en que se hace el diagnóstico y la confirmación diagnóstica de LAP.
Dominio	Diagnóstico
Unidad de medida	Promedio del número de días
Fórmula	Sumatoria de la diferencia en días transcurridos entre el ingreso del menor de 18 años al centro que hace el diagnóstico de LAP y la fecha en que se reporta el resultado del procedimiento que confirmó el diagnóstico / Número total de menores de 18 años con LAP diagnosticados durante el periodo

Oportunidad del inicio del tratamiento

Definición	Expresa el tiempo promedio de espera entre la confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento en los menores de 18 años con LAP.
Meta	5 días o menos
Unidad de medida	Promedio del número de días
Fórmula	Sumatoria de la diferencia en días transcurridos entre la confirmación del diagnóstico y el inicio del primer tratamiento en LAP / Número total de menores de 18 años con LAP diagnosticados durante el periodo

Abandono del tratamiento

Definición	Expresa la proporción de menores de 18 años con LAP que abandonan el tratamiento durante el periodo.
Meta	<6% (Propuesta con datos de VIGICANCER)
Unidad de medida	Porcentaje (%)
Fórmula	Número de menores de 18 años con LAP, que abandonaron el tratamiento durante el periodo / Número total de menores de 18 años con LAP que iniciaron tratamiento

Indicadores de resultado

Remisión completa al final de la inducción

Definición	Expresa la proporción de menores de 18 años diagnosticados durante el periodo con LAP, que finalizó la inducción y alcanzó la remisión completa al final de la misma.
Meta	≥90 %
Unidad de medida	Porcentaje (%)
Fórmula	Número de menores de 18 años diagnosticados durante el periodo con LAP, que alcanzó remisión completa al final de inducción / Número total de menores de 18 años diagnosticados durante el periodo con LAP que recibieron inducción.

Mortalidad durante el periodo

Definición	Expresa la tasa de mortalidad anual en los menores de 18 años con LAP
Meta	Pendiente por definir por parte de la Cuenta de Alto Costo
Unidad de medida	Casos por 1.000.000 de habitantes menores de 18 años
Fórmula	Número de muertes en los menores de 18 años con diagnóstico de LAP durante el periodo / Población de menores de 18 años a la mitad del periodo

Supervivencia global

Definición	Expresa la función de supervivencia global de los pacientes con LAP a un intervalo de tiempo definido.
Meta	≥80 %
Unidad de medida	Porcentaje (%)
Fórmula	Función de supervivencia global

Supervivencia libre de evento

Definición	Expresa la función de supervivencia libre de evento (muerte, recaída, segunda neoplasia y abandono) de los pacientes con LAP a un intervalo de tiempo definido.
Meta	Pendiente por definir por parte de la Cuenta de Alto Costo
Unidad de medida	Porcentaje (%)
Fórmula	Función de supervivencia libre de evento (muerte, recaída, segunda neoplasia y abandono)

7. PLAN DE ACTUALIZACIÓN

De acuerdo con lo establecido el manual metodológico del Ministerio de Salud y Protección Social (25), se recomienda realizar una revisión y actualización de esta guía dentro de 3 años, o antes, de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia que pueda cambiar la fuerza o dirección de las recomendaciones.

De igual manera, se sugiere el establecimiento de un grupo técnico encargado del monitoreo regular de las guías desarrolladas en el marco del proyecto C/CAN, con el fin de que frecuentemente exploren las publicaciones de estudios relevantes con resultados interinos, estudio finalizados posterior a la publicación de esta guía, desarrollo de nuevas guías o actualizaciones de las ya existentes tanto por instituciones nacionales como internacionales, o que se identifique por parte de los expertos de la ciudad la necesidad de incorporar nueva evidencia (81).

8. RECOMENDACIÓN DE EXPERTOS EN ABANDONO AL TRATAMIENTO EN LLA

Dado que en países de medianos y bajos ingresos como Colombia, se reportan incidencias acumuladas de abandono a 2 años elevadas y según datos aportados por VIGICANCER para la ciudad de Cali esta incidencia acumulada corresponde al 6% para el período 2016-2018, se hace necesario elaborar recomendaciones para manejar el abandono al tratamiento en LLA.

El diseño de esta guía para el manejo del abandono al tratamiento en LLA, se realizó de acuerdo a la etapa del tratamiento en la cual sucede el evento de abandono, definido como ausencia de administración del tratamiento antineoplásico por un período igual o mayor a 4 semanas.

Siempre que se documente abandono, se recomienda evaluar clínicamente al paciente para detección de recaídas extramedulares y adicionalmente realizar un estudio de médula ósea por citometría de flujo para determinar la presencia de recaída medular o la persistencia de remisión con una enfermedad mínima residual negativa < 0,01%.

Estas recomendaciones de manejo van dirigidas a dos panoramas en abandono al tratamiento:

1. Abandono al tratamiento, asociado a **recaída:**

Pacientes quienes interrumpen su tratamiento antineoplásico por un período igual o mayor a 4 semanas y retornan a un centro de tratamiento en el cual se evalúan sus condiciones clínicas y se documenta que tienen clínica compatible con recaída medular (presencia de blastos en médula ósea >5%) o extramedular. En este caso, se sugiere tratar con protocolos de rescate específi-

co para el tipo de recaída en LLA:

De particular interés son los casos en los cuales en la evaluación de médula ósea por citometría de flujo se documenta una enfermedad mínima residual en médula ósea > 0,01% , pero < 5%, para lo cual se recomienda evaluar las características clínicas de estos pacientes en juntas institucionales de oncología pediátrica por tratarse de pacientes de difícil abordaje y se pueden contemplar alternativas como suspender temporalmente todo tratamiento antineoplásico por 2 semanas adicionales y re-evaluar enfermedad mínima residual, considerándose recaída solo aquel valor mayor del 5% de blastos patológicos.

2. Abandono al tratamiento en **paciente sin recaída:**

Pacientes quienes interrumpen tratamiento antineoplásico por un período igual o mayor a 4 semanas y al retornar a un centro de tratamiento no se documenta recaída extramedular y en quienes adicionalmente en la evaluación de médula ósea por citometría de flujo se documenta LLA en remisión con enfermedad mínima residual < 0,01%. En este caso se elaboraron recomendaciones en el contexto del protocolo Total XV adaptado para Colombia, con pautas diferenciales para las fases del tratamiento en el cual se presentó el abandono, así:

1. Abandono en fase de Inducción a la remisión:

- Plan: Reinicio de Inducción a la remisión desde día 1.

2.Abandono en fase de Consolidación:
Plan:

- **Grupo de Riesgo Estándar:** Completar dosis restantes de consolidación y considerar terapia de continuación en brazo de alto riesgo.

- **Grupo de Riesgo Alto:** Aplicar 1 ciclo de Reintensificación y posteriormente completar las dosis de consolidación restantes.

3. Abandono en Continuación semanas 1 a 10:

- **Grupo de Riesgo Estándar:** Reiniciar terapia de continuación desde semana 1, considerar omitir la reinducción I, sí tuvo toxicidad asociada. Considerar viraje en fase de continuacipon a brazo de Alto Riesgo.

- **Grupo de Riesgo Alto:** Aplicar 1 ciclo de Reintensificación y reiniciar terapia de continuación desde semana 1, incluyendo reinducción I (Semanas 7-9).

4. Abandono en Continuación semanas 11 a 20:

- **Grupo de Riesgo Estándar:** Reiniciar terapia de continuación desde semana 11, considerar omitir la reinducción II, sí tuvo toxicidad asociada en reinducciones previas. Considerar viraje en fase de continuación a brazo de Alto Riesgo.

- **Grupo de Riesgo Alto:** Aplicar 1 ciclo de Reintensificación y reiniciar terapia de continuación desde semana 11, incluyendo reinducción II (Semanas 17-19).

5. Abandono en Continuación semanas 21 a 70:

- **Grupo de Riesgo Estándar:** Administrar un nuevo ciclo de reinducción de riesgo estándar, omitir antraciclinas si tiene documentada toxicidad en anteriores reinduc-

ciones. Reiniciar terapia de continuación en la semana previamente administrada antes del evento de abandono, considerando viraje en fase de continuación a brazo de Alto Riesgo.

- **Grupo de Riesgo Alto:** Aplicar 1 ciclo de Reintensificación y reiniciar terapia de continuación en la semana previamente administrada antes del evento de abandono, considerar prolongar la terapia de continuación a 140 semanas.

6. Abandono en Continuación posterior a semana 70:

- **Grupo de Riesgo Alto y Estándar:** Reiniciar terapia de continuación en la semana previamente administrada antes del evento de abandono y considerar prolongar la terapia de continuación a 140 semanas.

ANEXOS

ANEXO 01. Declaración de conflicto de interés

A continuación, se reporta la declaración de conflicto de interés por cada uno de los participantes de la guía.

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Jesús Ardila Novoa	Hematooncólogo pediatra	SI ☒ NO ☐

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

☒ A. Interés económico personal
☐ B. Interés económico No personal
☐ C. Interés No económico personal
☐ D. Interés económico personal de un familiar

Apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas.
Honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ☐ Limitación Parcial ☐ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Vivian Carolina Piedrahita Romero	Enfermera oncóloga	SI ☒ NO ☐

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

☒ A. Interés económico personal
☐ B. Interés económico No personal
☐ C. Interés No económico personal
☐ D. Interés económico personal de un familiar

Apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas.
Honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.
Empleada como consultora para una compañía de salud.
Derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ☐ Limitación Parcial ☐ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Romel Alberto Segura Galvis	Hematooncólogo pediatra	SI ◯ NO ☒

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

◯ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Viviana Lotero Diaz	Hematooncóloga pediatra	SI ◯ NO ☒

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

◯ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Ruth María castro González	Hematooncóloga pediatra	SI ◯ NO ☒

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

◯ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Martha Liliana Barragán Sabogal	Hematooncóloga pediatra	SI ◯ NO ☒

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

◯ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Oscar Ramírez	Hematooncólogo pediatra	SI ◯ NO ☒

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

◯ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

NOMBRE	ESPECIALIDAD / FORMACIÓN	PRESENCIA DE INTERÉS
Francisco Antonio Escobar Aguilón	Médico, Maestría en Salud Pública (candidato)	SI ☒ NO ◯

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

☒ A. Interés económico personal
◯ B. Interés económico No personal
◯ C. Interés No económico personal
◯ D. Interés económico personal de un familiar

Empleado como consultor para una compañía de salud.
Previa vinculación a dos EPS en las cuales una de las funciones estaba relacionada con la gestión del riesgo en cáncer.

PARTICIPACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

☒ Participa ◯ Limitación Parcial ◯ Exclusión

ASPECTOS EN LOS QUE ESTARÁ LIMITADO

Ninguno

ANEXO 02. Puntajes AGREE II

FECHA DE REVISION	21 DE JULIO DE 2020
NOMBRE DE LA GUIA	Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfoide Aguda y Leucemia Mieloide Aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía No. 9. (2013). Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_leucemia_linfoide_mieloide/gpc_leucemia_linf_mieloide.aspx
TOTAL EVALUADORES	**4**

DOMINIOS	PREGUNTAS	EVALUADOR 1	EVALUADOR 2	EVALUADOR 3	EVALUADOR 4	
		JESUS ARDIDLA	VIVIAN CAROLINA PIEDRAHITA ROMERO	OSCAR RAMIREZ	FRANCISCO ESCOBAR A	Puntaje x Item
Dominio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	Item 1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	7	7	28
	Item 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	7	7	28
	Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	21	21	21	21	**84**
	PUNTAJE DOMINIO 1 PARA 4 EVALUADORES	**100%**				
Dominio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	7	7	7	28
	Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	7	7	7	7	28
	Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	21	21	21	21	**84**
	PUNTAJE DOMINIO 2 PARA 4 EVALUADORES	**100%**				
Dominio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7	7	7	28
	Item 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7	7	7	28
	Item 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	7	7	7	6	27
	Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	6	7	6	26
	Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	7	7	7	28
	Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	7	7	7	28
	Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	7	7	7	28
	Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	56	55	56	54	**221**
	PUNTAJE DOMINIO 3 PARA 4 EVALUADORES	**98%**				
Dominio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	5	4	5	19
	Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	5	5	6	5	21
	Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	3	4	4	6	17
	Puntaje x Evaluador	13	14	14	16	**57**
	PUNTAJE DOMINIO 4 PARA 4 EVALUADORES	**63%**				
Dominio 5 - APLICABILIDAD	Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	7	7	7	7	28
	Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	4	6	5	7	22
	Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	7	7	7	6	27
	Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	4	4	5	7	20
	Puntaje x Evaluador	22	24	24	27	**97**
	PUNTAJE DOMINIO 5 PARA 4 EVALUADORES	**84%**				
Dominio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	7	7	7	7	28
	Item 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	14	14	14	14	**56**
	PUNTAJE DOMINIO 6 PARA 4 EVALUADORES	**100%**				
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA	**Puntúe la calidad global de la guía.**				7	**7,00**
	¿Recomendaría esta guía para su uso?					
	SÍ					
	Sí, con modificaciones	**X**	**X**	**X**	**X**	
	NO					
	Comentarios	**Haciendo mayor énfasis en las recomendaciones operacionales y recomendaciones claves de diagnóstico, clasificació de riesgo y manejo terapéutico.**			**La GPC es muy completa, y utiliza la metodología GRADE. Tiene como limtante su fecha de publicación que por lo que debe tenere en cuenta conocer nueva evidencia que pueda cambiar la fuerza y/o direccionaliad de las recomendaciones.**	

RESUMEN PUNTAJE DE DOMINIOS	Dominio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	**100%**
	Dominio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	**100%**
	Dominio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	**98%**
	Dominio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	**63%**
	Dominio 5 - APLICABILIDAD	**84%**
	Dominio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	**100%**
	CALIDAD GLOBAL	**7,00**

FECHA DE REVISION	21 DE JULIO DE 2020
NOMBRE DE LA GUIA	Pediatric Acute Lymphblastic Leucemia v 2.2020
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	National Comprehensive Cancer Network -NCCN-. Pediatric Acute Lymphblastic Leucemia v 2.2020 (2019). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf
TOTAL EVALUADORES	**4**

DOMINIOS	PREGUNTAS	EVALUADOR 1	EVALUADOR 2	EVALUADOR 3	EVALUADOR 4	
		JESUS ARDILA	VIVIAN CAROLINA PIEDRAHITA ROMERO	OSCAR RAMIREZ	FRANCISCO ESCOBAR A	Puntaje x Item
Dominio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	Item 1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	6	6	7	26
	Item 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	7	7	7	7	28
	Item 3. La población (pacientes, público, etc) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	21	20	20	21	**82**
	PUNTAJE DOMINIO 1 PARA 4 EVALUADORES	**97%**				
Dominio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	Item 4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	7	5	4	7	23
	Item 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	3	4	4	1	12
	Item 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7	6	6	26
	Puntaje x Evaluador	17	16	14	14	**61**
	PUNTAJE DOMINIO 2 PARA 4 EVALUADORES	**68%**				
Dominio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	Item 7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	7	7	6	6	26
	Item 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	7	7	7	7	28
	Item 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	1	1	2	2	6
	Item 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	7	7	6	27
	Item 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	5	5	6	6	22
	Item 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	7	7	7	6	27
	Item 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	7	7	6	27
	Item 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	48	48	49	46	**191**
	PUNTAJE DOMINIO 3 PARA 4 EVALUADORES	**83%**				
Dominio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	Item 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	7	7	7	7	28
	Item 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	7	7	7	7	28
	Item 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	21	21	21	21	**84**
	PUNTAJE DOMINIO 4 PARA 4 EVALUADORES	**100%**				
Dominio 5 - APLICABILIDAD	Item 18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	1	1	1	1	4
	Item 19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	4	5	5	1	15
	Item 20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	1	1	1	2	5
	Item 21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	1	1	1	1	4
	Puntaje x Evaluador	7	8	8	5	**28**
	PUNTAJE DOMINIO 5 PARA 4 EVALUADORES	**13%**				
Dominio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	Item 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influenciado el contenido de la guía.	7	7	6	7	27
	Item 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	7	7	7	28
	Puntaje x Evaluador	14	14	13	14	**55**
	PUNTAJE DOMINIO 6 PARA 4 EVALUADORES	**98%**				
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA	**Puntúe la calidad global de la guía.**				6	**6,00**
	¿Recomendaría esta guía para su uso?					
	SÍ				**X**	
	Sí, con modificaciones	**X**	**X**	**X**		
	NO					
	Comentarios	**Puntuales sobre abordaje diagnostico, clasificacipon de riesgo y esquema terapéutico.**			**La GPC de la NCCN cuenta con la ventaja de que fue actualizada recientemente en nov-2019. No osbtante, es importante considerar aspectos de implementación pues es el dominio en el cual no cuenta con rigor metodológico.**	

RESUMEN PUNTAJE DE DOMINIOS	Dominio 1 - ALCANCE Y OBJETIVO	**97%**
	Dominio 2 - PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS O GRUPOS DE INTERES	**68%**
	Dominio 3 - RIGOR EN LA ELABORACIÓN	**83%**
	Dominio 4 - CLARIDAD DE PRESENTACIÓN	**100%**
	Dominio 5 - APLICABILIDAD	**13%**
	Dominio 6 - INDEPENDENCIA EDITORIAL	**98%**

ANEXO 03. Consenso de Expertos

A continuación, se presenta el resultado de la votación de única ronda por parte de los expertos clínicos (Delphi modificado):

Bloque temático	Nº Recomendación	Mediana	Rango	N	CONSENSO	FUERZA DE ACUERDO
Dx_Estrat	1	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	2	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	3	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	4	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	5	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	6	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	7	7	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	8	9	4-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	9	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	10	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	11	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	12	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	13	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	14	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	15	6	4-9	5	No hubo consenso	
Dx_Estrat	16	6	3-9	5	No hubo consenso	
Dx_Estrat	17	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	18	7	1-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	19	8	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	20	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	21	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	22	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Dx_Estrat	23	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	24	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	25	6	3-9	5	No hubo consenso	
Dx_Estrat	26	7,5	3-9	4	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	27	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Dx_Estrat	28	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Gnald_tto	29	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	30	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	31	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso

Gnald_tto	32	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Gnald_tto	33	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	34	8	7-9	4	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	35	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	36	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Gnald_tto	37	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	38	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Gnald_tto	39	6	5-9	5	No hubo consenso	
Inducc	40	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	41	7	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	42	8,5	7-9	4	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducc	43	9	8-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducc	44	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	45	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	46	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Inducc	47	9	1-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	48	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	49	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	50	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	51	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	52	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	53	8	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	54	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Inducc	55	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	56	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Post_Inducc	57	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	58	6	3-9	5	No hubo consenso	
Post_Inducc	59	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	60	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	61	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	62	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Post_Inducc	63	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	64	6	3-9	5	No hubo consenso	
Post_Inducc	65	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	66	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	67	5	3-9	5	No hubo consenso	
Post_Inducc	68	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	69	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Post_Inducc	70	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Quimio_Intratecal	71	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo

Quimio_Intratecal	72	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	73	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Quimio_Intratecal	74	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	75	8	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	76	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	77	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	78	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Quimio_Intratecal	79	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	80	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	81	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	82	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	83	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	84	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	85	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	86	6	5-9	5	No hubo consenso	
Consolid	87	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	88	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	89	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	90	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	91	8	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	92	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	93	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	94	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	95	7	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	96	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	97	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	98	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	99	9	7-9	4	Consenso a favor	Fuerte consenso
Consolid	100	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	101	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	102	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Consolid	103	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	104	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	105	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Continuac	106	5	1-9	5	No hubo consenso	
Continuac	107	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	108	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	109	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	110	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	111	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo

Continuac	112	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	113	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	114	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	115	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	116	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	117	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	118	8	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	119	8	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	120	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	121	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	122	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	123	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Continuac	124	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Radiot	125	9	3-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Mx_Complic	126	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Mx_Complic	127	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Mx_Complic	128	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	129	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	130	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Mx_Complic	131	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	132	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	133	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	134	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	135	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	136	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	137	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Mx_Complic	138	9	6-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Mx_Complic	139	9	5-9	5	Consenso a favor	Consenso relativo
Seguim	140	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	141	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	142	9	9-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	143	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	144	7,5	6-9	2	Consenso a favor	Consenso relativo
Seguim	145	7,5	6-9	2	Consenso a favor	Consenso relativo
Seguim	146	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	147	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	148	8	7-9	2	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	149	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	150	9	7-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso
Seguim	151	9	9-9	5	Consenso a favor	Fuerte consenso

Las recomendaciones que no alcanzaron consenso son las siguientes:

BLOQUE TEMÁTICO	N	RECOMENDACIÓN
BLOQ_Dx_Estrat	15	Se recomienda la realización de biopsia de médula ósea en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de Leucemia Linfoide Aguda sin importar la edad, las características de la muestra del aspirado, ni la presencia o no de pancitopenia.
BLOQ_Dx_Estrat	16	Se recomienda a todos los pacientes tomar muestra de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia para el diagnóstico confirmatorio. A todos los pacientes se les debe realizar estudio morfológico, inmunológico, genético y de biología molecular.
BLOQ_Dx_Estrat	25	Se recomienda 3 grupos de riesgo: estándar, alto y candidatos a transplante en primera remisión, teniendo en cuenta: Edad, recuento de leucocitos, linaje, genética, molecular y respuesta al tratamiento en día 15 y fin de inducción. **a)** Riesgo estándar: Deben cumplirse todos • LLA de precursores B común • Edad: 1 a 9.9 años • Edad > 10 años con TEL/AML positivo • Leucocitos <50.000/mm3 al diagnóstico • Linaje B • Blastos de menos de 5% en médula ósea de día 15 de inducción • Blastos menores de 0,01% en médula ósea al final de la inducción. • No compromiso testicular • No tener clasificación de SNC-3 • No tener fusión BCR/ABL • No tener fusión E2A-PBX1 • No tener rearreglos del KMT2A (11q23 o MLL) • No tener hipodipliodia. **b)** Riesgo alto: Cualquiera de ellos hace la clasificación de riesgo. • Edad: <1 año • Edad mayor de 9.9 años con TEL/AML negativo • Linaje T, pro B, pre B y fenotipos ambiguos • Recuento leucocitario > 50000/mm3 al diagnóstico • Compromiso de SNC-3 • EMR en médula ósea de día 15 > ó = 5% • EMR en médula ósea de fin de inducción > ó = 0.01% y < 1% Compromiso • testicular • Tener fusión BCR/ABL • Tener fusión E2A-PBX1 • Tener rearreglos del KMT2A (11q23 o MLL) • Tener hipodipliodia.

BLOQ_Dx_Estrat	25	**c)** Candidatos a trasplante en primera remisión: Un solo criterio clasifica al paciente en este grupo de riesgo No respuesta al final de inducción medida por estudios inmunológicos o moleculares > ó = 1% en día +40 de inducción. Pacientes en quien al finalizar la inducción a la remisión la EMR en mpedula ósea de día + 40 es > ó = 0,01% y se realiza nueva evaluación de enfermedad mínima 14 semanas después de finalizar inducción (coincidiendo habitualmente con seana 7 de continuación/reinducción I) y se obtiene ≥0.1% de linfoblastos. Reaparición de linfoblastos en cualquier localización en pacientes previamente en remisión.
BLOQ_Gnald_Tto	39	Reemplazo de dexametasona: Si la dexametasona se suspende, la primera opción de reemplazo es una dosis semanal de metotrexate a 40mg/m2sc.
BLOQ_Post_Inducc	58	Se recomienda que la reinducción para los pacientes de riesgo estándar incluya corticoide, vincristina, antraciclina y asparaginasa.
BLOQ_Post_Inducc	64	Se realizará evaluación de médula ósea en día + 15, la presencia de 1% o más de blastos residuales por morfología, inmunofenotipo o estudios moleculares determinará la administración de dosis adicionales de l-asparaginasa, las cuales se pueden diferir hasta obtener confirmación por métodos inmunológicos o moleculares en caso de tener dudas en la proporción de enfermedad residual por morfología.
BLOQ_Post_Inducc	67	Si la evaluación de médula ósea por cualquiera de las técnicas (molecular o inmunofenotipo) no se logra realizar ya sea porque no fue exitoso o la muestra es insuficiente, la enfermedad mínima residual se asumirá como negativa.
BLOQ_Continuac	106	Se recomienda que la duración del tratamiento incluyendo esta fase de tratamiento sea alrededor de 3 años.

ANEXO 04. REVISIÓN 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.

En una primera instancia, se realizó una asistencia técnica por parte de expertos metodológicos del Instituto Nacional de Cancerología que, en el marco de su competencia, brindaron valiosos elementos para el ajuste de la estructura y contenido de la presente guía. Esta asistencia se realización en cuatro reuniones realizadas entre noviembre de 2020 a enero de 2021.

La siguiente tabla muestra un resumen de las sugerencias dadas por el Instituto Nacional de Cancerología.

No. 1 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Se comenta que es importante y necesario aclarar que las recomendaciones no están basadas en la evidencia, teniendo en cuenta que se hizo modificaciones al proceso de elaboración de guías tal y como está establecido en los manuales metodológicos. Por ello, se debe hablar de recomendaciones clínicas y de guía de manejo.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aclaración de términos	Alcance	Incluida

No. 2 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Se debe aclarar que las recomendaciones no incluyeron aspectos de tamización, manejo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, ni aspectos de rehabilitación. Por tanto, no se debe hablar de manejo integral.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aclaración de términos	Alcance	Incluida parcialmente

No. 3 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Se sugiere modificar los verbos hacia “elaborar”, “formular” o similares ya que no se trata de establecer un proceso o modelo de atención sino de emitir recomendaciones.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aclaración de términos	Alcance	Incluida

No. 4 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Incluir los médicos en formación de primera y segunda especialidad.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aporte	Población objetivo	Incluida

No. 5 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Aclarar el rol de los representantes de las EAPB. Si bien se describe en el apartado de Plan de Implementación, es importante que desde el inicio del documento cuál y cómo fue su participación.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aclaración de términos	Metodología	Incluida

No. 6 **Institución a la que representa**
Instituto Nacional de Cancerología

Opinión
Se recomienda que se hagan modificaciones en el apartado de metodología con el fin de aclarar que no hubo una revisión sistemática inicial para la selección de guías, que el proceso de elaboración de las recomendaciones fue una evaluación de valides y contextualización, y que lo anterior no fue llevado a cabo por un consenso formal.

Categoría de la opinión	Apartado de la GPC a la pertenece la opinión	Resultado de la evaluación de la opinión
Aporte	Metodología	Incluida

Adicionalmente, el día 17 de febrero de 2021 se hizo una consulta a profesionales locales especialistas en el campo de la oncología, así como con cinco EAPB, con el fin de que se realizara una revisión de las recomendaciones clínicas, así como comentarios, sugerencias o críticas, en el marco de su conocimiento, alcance y participación dentro del sistema de salud. Se dio un plazo de 4 semanas para tal fin. Los profesionales consultados fueron:

ESPECIALIDAD O PROCESO QUE REPRESENTA	NÚMERO DE PROFESIONALES CONSULTADOS
Enfermería	3
Físico Medico	2
Gestión de riesgo de Cáncer EAPB Comfenalco	1
Gestión de riesgo de Cáncer EAPB Coomeva	1
Gestión de riesgo de Cáncer EAPB Emssanar	1
Gestión de riesgo de Cáncer EAPB Nueva EPS	1
Gestión de riesgo de Cáncer EAPB SOS	1
Hemato-Oncología Pediátrica	15
Medicina Nuclear	2
Anestesiología Paliativista	1
Paliativista Pediátrica	2
Patología	5
Radiología fellow en radiología pediátrica	1
Radiólogo	2

Al cabo de este tiempo, no se recibieron comentarios dirigidos a modificar, adicionar o retirar apartados de la guía de manejo, ni tampoco críticas negativas.

ANEXO 05. CLASIFICACION DE RIESGO

Riesgo Standard - Bajo

Leucemia linfoblástica aguda de precursores B común

Edad 1-9.9 años

Edad mayor o igual a 10 años con TEL/AML positivo

Recuento de leucocitos < 50.000

No tener estado de LCR o SNC clasificado como SNC-3 (Mayor o igual a 5 cels/L de LCR con blastos identificados morfológicamente o parálisis de nervios craneanos)

No tener leucemia testicular (Evidenciada por ultrasonografía)

No tener t (9;22) - Fusión BCR-ABL
No tener t (1;19) - Fusión E2A-PBX1
No tener rearreglos del MLL (11q23)
No tener hipodiploidia (<45 cromosomas)
No tener mala respuesta temprana al tratamiento (≥5% de blastos en el día + 15 de inducción, ≥0.01% de blastos al finalizar la inducción día +40, por métodos inmunológicos o moleculares).

Riesgo Alto

Edad 0-0,9 años y > 10 años con TEL/AML negativo
Enfermedad mínima residual al día +15: ≥5% de blastos o al finalizar la inducción dia + 40 > o igual a 0,01% pero menor de 1%.
Recuento de leucocitos > ó igual a 50.000
Leucemias de fenotipo ambiguo
Estado LCR o SNC clasificado como SNC-3 ((Mayor o igual a 5 cels/L de LCR con blastos identificados morfológicamente o parálisis de nervios craneanos)
Leucemia testicular (Evidenciada por ultrasonografía)
Tener t (9;22) – Fusión BCR-ABL (Recibirán protocolo de riesgo alto + imatinib)
Tener t (1;19) - Fusión E2A-PBX1
Tener rearreglos del MLL (11q23)
Tener hipodiploidia (<45 cromosomas)
Leucemia linfoblástica aguda de células T, y otros que no cumplan criterios de bajo o alto riesgo
Leucemia linfoblástica aguda pro-B y pre-B

(Trasplante en primera remisión)

Falla al finalizar la inducción o ≥1% de linfoblastos por estudios inmunológicos o moleculares en médula ósea en día + 40 de inducción

Paciente en quienes se encuentran en riesgo alto por EMR en día + 40 > o igual a 0,01% y se realiza nueva evaluación de enfermedad mínima residual en semana 7 (antes de reinducción I – aproximadamente 14 semanas después de finalizar inducción) y se obtiene ≥0.1% de linfoblastos.

Reaparición de linfoblastos por inmunofenotipo a través de estudios inmunológicos o moleculares (en cualquier localización) en pacientes con enfermedad mínima residual negativa.

ANEXO 06. QUIMIOTERAPIAS INTRATECALES POR EDAD

Edad (meses)	Ara-C IT (mg)	MTX IT (mg)	Dexa IT (mg)	Vol. (ml)
0-11	18	6	4	6
12-23	24	8	4	8
24-35	30	10	4	10
>ó= 36	36	12	4	10

ANEXO 07. DOSIS RECOMENDADAS DE RESCATE CON FOLINATO DE CALCIO EN CONSOLIDACIÓN

MTX uM/L	42h Folinato	48h Folinato	54h Folinato	60h Folinato	66h Folinato
1-2	30	15	15	15	15
>2-5	30	30	30	15	15
>5	30	100	100	100	100

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: An Overview for Primary Care. Am Fam Physician. 2014;89(9):731–8.

2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 2017;18:719–31.

3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet [Internet]. 2020;395(10230):1146–62. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1

4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7:577.

5. Siegel DA, Henley ; S Jane, Li J, Pollack LA, Van Dyne EA, White A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-United States, 2001-2014. MMWR. 2017;66(36):950–4.

6. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006;42(13):2019–36.

7. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramirez O, Médica C. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia 1977-2011. Colomb Med. 2013;44(3):155–64.

8. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira MDS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. J Pediatr (Rio J). 2010;86(5):405–10.

9. 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.

10. Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(1):15–21.

11. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia, 2018. Bogotá DC: Fondo Colombiano de Enfermedad de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC); 2019. p. 1–98.

12. Valencia O, Lopes G, Sánchez P, Acuña L, Uribe D, González J. Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia: The Methodology Used Matters. Journal of Global Oncology [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jul 23];4. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

13. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. PLAN DECENAL PARA EL CONTROL DEL CÁNCER EN COLOMBIA, 2012 - 2021 [Internet]. Bogotá, DC; 2012 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer.pdf

14. Congreso de la República de Colombia. LEY 1384 DE 2010 "SANDRA CEBALLOS", POR LA CUAL SE ESTABLECEN LAS ACCIONES PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER EN COLOMBIA. [Internet]. Bogotá DC; 2010 Apr [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.ins.gov.co/Normatividad/Leyes/LEY 1384 DE 2010.pdf

15. Congreso de la República de Colombia. LEY 1388 DE 2010. "POR El DERECHO A LA VIDA DE LOS NIÑOS CON CÁNCER EN COLOMBIA" [Internet]. Bogotá DC; 2010 May [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.ins.gov.co/Normatividad/Leyes/LEY 1388 DE 2010.pdf

16. Congreso de la República de Colombia. LEY 2026 DE 2020. "POR MEDIO DE LA CUAL SE MODIFICA LA LEY 1388 DE 2010, SE ESTABLECEN MEDIDAS PARA GARANTIZAR LA PRESTACiÓN DE SERVICIOS DE SALUD ONCOPEDIÁTRICA y SE DECLARA LA ATENCiÓN INTEGRAL COMO PRIORITARIA A LOS MENORES CON CÁNCER Y SE DICTAN OTRAS DISPOSICIONES"-LEY JACOBO [Internet]. Bogotá DC; 2020 Jul [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY 2026 DEL 23 DE JULIO DE 2020.pdf

17. Murillo R, Wiesner C, Acosta J, Piñeros M, Pérez JJ, Orozco M. Modelo de cuidado del paciente con cáncer [Internet]. Bogotá DC; 2015 Jun [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/modelo

18. Ceballos CW, Suárez A, Henriquez G, Aguilera

López J. Servicios Oncológicos en Colombia [Internet]. Bogotá DC; 2016 Dec [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/ Servicios Oncologicos Boletín.pdf

19. Warren JL, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML. Current and Future Utilization of Services From Medical Oncologists. J Clin Oncol. 2008;26:3242–7.

20. Prada SI, Contreras JF. Gasto en el último año de vida para pacientes que mueren con cáncer. Rev Colomb Cancerol. 2018;22(1):3–7.

21. Bodenheimer T, Sinsky C. From Triple to Quadruple Aim: Care of the Patient Requires Care of the Provider. Ann Fam Med. 2014;12(6):573–6.

22. Sikka R, Morath JM, Leape L. The Quadruple Aim: care, health, cost and meaning in work. BMJ Qual Saf. 2015;24:608–10.

23. City Cancer Challenge - Driving local innovation for global impact. : City Cancer Challenge [Internet]. [cited 2020 Aug 4]. Available from: https://citycancerchallenge.org/

24. Ministerio de Salud y Protección Social. GUÍA METODOLÓGICA PARA LA ADOPCIÓN-ADAPTACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN EVIDENCIA [Internet]. Bogotá DC; 2017 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VF.pdf

25. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia [Internet]. Bogotá DC; 2014 [cited 2020 Jul 23]. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos compartidos/Manual_de_implementacion.pdf

26. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia [Internet]. Washington DC; 2018 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49145/9789275320167_spa.pdf

27. Cabana M, Rand C, Powe N, Wu A, Wilson M, Abboud P-A, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? JAMA. 1999;282(15):1458–65.

28. Acute Lymphoblastic Leukemia. Alberta: Alberta Health Services; 2016. p. 1–70.

29. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2016;27(February):v69–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw025

30. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Bogotá DC: Minsterio de Salud y Protección Social; 2013.

31. NCCN. NCCN Guidelines. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, version 2.2020. Washington DC: National Comprehensive Cancer Network; 2019. p. 1–175.

32. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez [Internet]. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2014. p. 1–45. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34851/9789275318461-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

33. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood Leukemia and Primary Prevention. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 2016;46(10):317–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004

34. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A preventable disease. Pediatrics. 2016;138(November 2016):S45–55.

35. Jeha S, Pui CH. Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2009;23(5):973–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.07.009

36. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. 1. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med. 2009;360(26):2730–41.

37. Pui C, MV R, JT S, JR D, D C, WE E. 3. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol. 2004;83(Suppl 1):S124-6.

38. Pui C-H, Pei D, Raimondi SC, Coustan-Smith E,

Jeha S, Cheng C, et al. 2. Clinical Impact of Minimal Residual Disease in Children with Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Response-Adapted Therapy. Leukemia. 2017;31(2):333–9.

39. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Onciu M, Cheng C, et al. 8. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy Deepa. Leukemia. 2012;26(2):265–70.

40. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. 14. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(4):386–91.

41. Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, Sandlund JT, Liu Q, Furman WL, et al. 18. Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1996;78(11):2437–42.

42. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):61–73.

43. Hijiya N, Liu W, Sandlund IT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. 16. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of the therapeutic role of local irradiation. Leukemia. 2005;19(8):1399–403.

44. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2009;27(31):5175–81.

45. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, et al. 24. The Utility of Performing the Initial Lumbar Puncture on Day 8 in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: TCCSG L99-15 Study. Pediatr Blood Cancer. 2012;58:23–30.

46. Wang B, Relling M V., Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, et al. 12. Evaluation of immunologic cross-reaction of antiasparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. Leukemia. 2003;17(8):1583–8.

47. Gassas A, Krueger J, Alvi S, Sung L, Hitzler J, Lieberman L. 23. Diagnosis of Central Nervous System Relapse of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Routine Cytological CSF Analysis at the Time of Intrathecal Chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2014;61:2215–2217.

48. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. 19. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2000;96(10):3381–4.

49. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. 20. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. J Clin Oncol. 2003;21(2):184–8.

50. Sirvent N, Suciu S, Rialland X, Millot F, Benoit Y, Plantaz D, et al. 22. Prognostic significance of the initial cerebro-spinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European organization for research and treatment of cancer (EORTC) child. Eur J Cancer. 2011;47(2):239–47.

51. Pui C, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Methods Mol Biol. 2008;371:1030–43.

52. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, et al. 27. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: A randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). Blood. 2011;118(4):874–83.

53. Mikkelsen TS, Sparreboom A, Cheng C, Zhou Y, Boyett JM, Raimondi SC, et al. 28. Shortening infusion time for high-dose methotrexate alters antileukemic effects: A randomized prospective: Clinical trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1771–8.

54. Drost SA. 29. Outcomes Associated with Reducing the Urine Alkalinization Threshold in Patients Receiving High-Dose Methotrexate. Pharmacotherapy. 2017;37(6):684–91.

55. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. 30. High-dose methotrexate: On the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Cancer Chemother Pharmacol. 2003;51(4):311–20.

56. Relling M V., Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. 13. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1999;93(9):2817–23.

57. Richards S, Gray R, Peto R, Gaynon P, Masera G, Pession A, et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: Overview of 42 trials involving 12,000 randomised children. Lancet. 1996;347(9018):1783–8.

58. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai S, Rivera GK, Sandlund JT, et al. 25. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. NEJM. 2003;349:640–9.

59. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, Pei D, Cheng C, Pui CH. 17. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Natl Cancer Inst. 2012;104(18):1386–95.

60. Jacola LM, Krull KR, Pui CH, Pei D, Cheng C, Reddick WE, et al. 15. Longitudinal assessment of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on a contemporary chemotherapy protocol. J Clin Oncol. 2016;34(11):1239–47.

61. Kaste SC, Pei D, Cheng C, Neel MD, Bowman WP, Ribeiro RC, et al. 9. Utility of early screening magnetic resonance imaging for extensive hip osteonecrosis in pediatric patients treated with glucocorticoids. J Clin Oncol. 2015;33(6):610–5.

62. Inaba H, Cao X, Han AQ, Panetta JC, Ness KK, Metzger ML, et al. 4. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2018;124(5):1025–35.

63. Ashford J, Schoffstall C, Reddick W, Loene C, Laningham F, Glass J, et al. 5. Attention and Working Memory Abilities in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer. 2010;116(19):4638–4645.

64. Krull KR, Cheung YT, Liu W, Fellah S, Reddick WE, Brinkman TM, et al. 6. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2016;34(22):2644–53.

65. Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. BMC Cancer. 2015;15(1):1–9.

66. Amir Z, Scully J, Borrill C. The professional role of breast cancer nurses in multi-disciplinary breast cancer care teams. Eur J Oncol Nurs. 2004;8(4):306–14.

67. Pavlish C, Ceronsky L. Oncology nurses' perceptions of nursing roles and professional attributes in palliative care. Clin J Oncol Nurs. 2009;13(4):404–12.

68. Crane-Okada R. Evaluation and outcome measures in patient navigation. Semin Oncol Nurs. 2013;29(2):128–40.

69. Moreno-Castro A, Carrillo-González G-M. El enfermero navegador: un rol innovdor en oncología. Revisión de alcance. Arch Med. 2021;21(1):en prensa.

70. Fillion L, Cook S, Veillette AM, Aubin M, De Serres M, Rainville F, et al. Professional navigation framework: Elaboration and validation in a Canadian context. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1).

71. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice : review of rigorous evaluations. Lancet. 1993;342:1317–22.

72. Smith TJ, Hillner BE. Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. J Clin Oncol. 2001;19(11):2886–97.

73. Pierson DJ. Translating evidence into practice. Respir Care. 2009;54(10):1386–401.

74. Heins MJ, De Jong JD, Spronk I, Ho VKY, Brink M, Korevaar JC. Adherence to cancer treatment guidelines: Influence of general and cancer-specific guideline characteristics. Eur J Public Health. 2017;27(4):616–20.

75. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: Effective implementation of change in patients' care. Lancet. 2003;362(9391):1225–30.

76. Congreso de Colombia. LEY 1122 DE 2007. "Por la cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones" [Internet]. Bogotá DC; 2007 [cited 2020 Nov 3]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1122-de-2007.pdf

77. Taylor A. Five-Step Approach to Stakeholder Engagement. Bus Soc Responsib [Internet]. 2019;41. Available from: https://www.bsr.org/en/our-insights/report-view/stakeholder-engagement-five-step-approach-toolkit

78. Porter M, Lee T. The Strategy that will fix healthcare. Harv Bus Rev. 2014;(October 2013):1–19.

79. Organización Panamericana de la Salud. Cuidados innovadores para las condiciones crónicas. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2013. p. 105.

80. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemia agudas (LLA y LMA). Cuenta de Alto Costo. Bogotá DC; 2020. p. 1–44.

81. Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Alonso-Coello P, Burgers J, Cluzeau F, et al. Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations. JAMA Netw open. 2020;3(5):e205535.

82. Kotb, A., et al Philadelphia Like Acute Lymphoblastic Leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives . (2018). Experimental Hematology

83. Roberts, K.G. (2017) The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. Best Practice & Research Clinical Hematology, 30 (3), 212-221-

84. Sabina CHiaretti MD, et al. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: HOw to diagnose and treat?. December 2018.

85. Khoury, J.D., et al. The 5th edition of The World Helath Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. Leukemia (2022) 36: 1703-1719.

GUÍA DE MANEJO PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA, ADAPTADA A LA CIUDAD DE SANTIAGO DE CALI – COLOMBIA

ProPacífico

CALI - COLOMBIA C/Can