

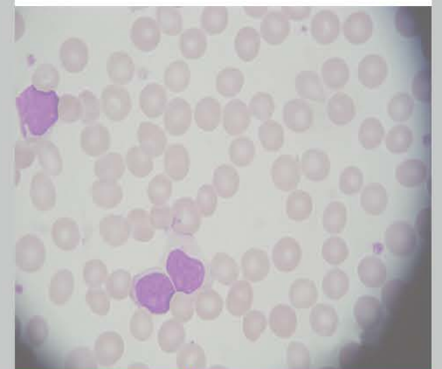


Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
LEUCEMIA
en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica Leucemia en Personas de 15 años y más. Santiago: Minsal, 2013.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

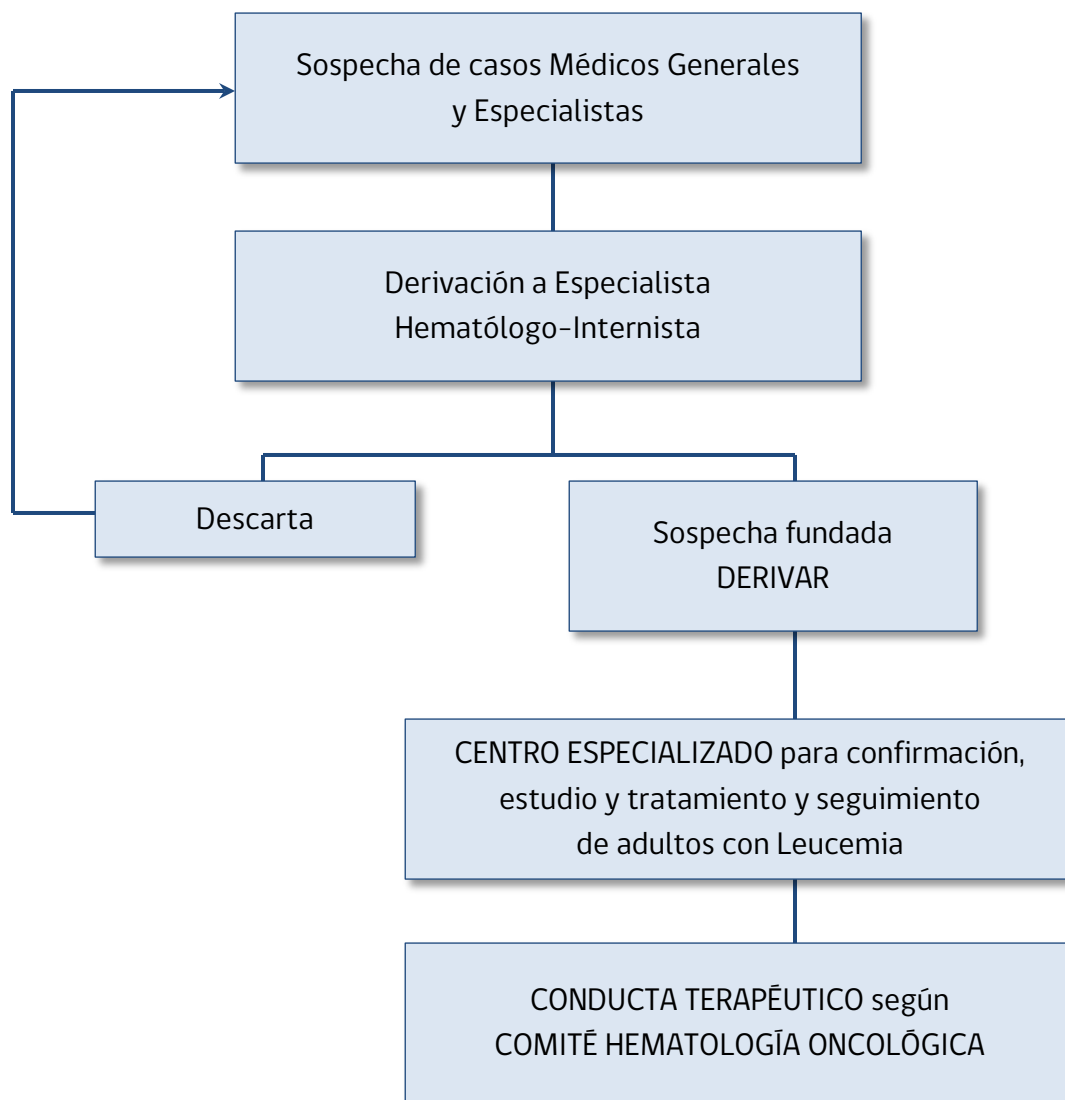
Fecha 1º Edición: 2007

Fecha actualización: noviembre 2013

ÍNDICE

FLUJOGRAMA LEUCEMIA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS.....	5
PREGUNTAS QUE ABORDA ESTA GUÍA	6
RECOMENDACIONES CLAVE	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	8
1.2. Alcance de la guía.....	13
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	13
b. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	13
1.3. Declaración de intención	13
2. OBJETIVOS.....	15
3. RECOMENDACIONES.....	16
3.1. Leucemias Agudas.....	16
3.1.1. Sospecha diagnóstica	16
3.1.2. Confirmación diagnóstica	18
3.1.3. Tratamiento de soporte	21
3.2. Leucemias Crónicas.....	25
3.2.1. Sospecha diagnóstica	25
3.2.2. Confirmación diagnóstica	26
3.2.3. Tratamiento	28
3.3. Neutropenia Febril.....	32
3.4. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.....	32
3.5. Seguimiento y Rehabilitación.....	33
4. DESARROLLO DE LA GUÍA	37
4.1. Evaluación.....	37
4.2. Grupo de trabajo.....	37
4.3. Declaración de conflictos de interés	40
4.4. Revisión sistemática de la literatura	41
4.5. Vigencia y actualización de la guía	41

ANEXO 1. Glosario de Términos	42
ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	43
ANEXO 3. Conductas a seguir ante la sospecha de paciente con leucemia aguda	45
ANEXO 4. Evaluación de calidad de vida durante el tratamiento.....	46
REFERENCIAS.....	48
EDUCACIÓN PARA PACIENTES	57

FLUJOGRAMA LEUCEMIA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS

PREGUNTAS QUE ABORDA ESTA GUIA

- ¿Cuándo se debe sospechar leucemia aguda en el adulto?
- ¿Cuáles exámenes son necesarios para la confirmación diagnóstica de leucemia aguda?
- ¿Cuál es el tratamiento de la neutropenia febril?
- ¿Cómo sospechar la leucemia crónica, mieloide crónica y linfática crónica?
- ¿Cuáles son los exámenes que se deben realizar para el diagnóstico de las leucemias crónicas?
- ¿Cuáles son los tratamientos para las leucemias agudas y crónicas?
- ¿Cuáles son las indicaciones para el seguimiento?

RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendaciones	Grado recomendación
Sospechar leucemia aguda ante cuadro de inicio reciente de anemia, fiebre y sangrado.	C
Sospechar leucemia crónica ante paciente con leucocitosis no explicada por cuadro infeccioso, o esplenomegalia asintomática.	C
Ante la sospecha de leucemia aguda, derivar en forma inmediata a servicio de urgencia o centro especializado.	B
Todo paciente con sospecha de leucemia aguda debe ser hospitalizado.	A
El estudio de las leucemias incluye un conjunto de exámenes como citología, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, que deben ser realizados en laboratorios especializados.	A
El tratamiento de las leucemias debe hacerse en centros especializados.	A

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

Se entiende por leucemia la infiltración de la sangre periférica por leucocitos tumorales malignos, generalmente originarios de la médula ósea. Este concepto involucra una gama importante de neoplasias que pueden tener muy diferentes formas de presentación, velocidad de instalación, así como diversos tratamientos y pronóstico. En términos generales se incluyen leucemias agudas y crónicas, según la velocidad de instalación y grado de madurez de la célula maligna involucrada, y linfoide o mieloide según su procedencia. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud, del año 2008, reconoce en términos generales al menos 25 tipos de leucemia.

En Chile, el cáncer constituye la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, siendo una de las prioridades sanitarias. La información epidemiológica se basa en los registros poblacionales y registros hospitalarios, además de los registros de defunciones¹. Chile tiene una tasa de incidencia ajustada de cáncer de 203 x 100.000 habitantes año, con una tasa ajustada de mortalidad de 123 x 100.000 habitantes año. Según datos del Globocan, 2008 para Chile², la leucemia ocupa el décimo primer lugar. Según el Primer Informe de los Registros poblacionales de Chile³, siendo también más frecuente en hombres, con una incidencia de 6,1 y 4,2 x 100.000 hbt/año respectivamente constituyendo el 2,6% de todos los cánceres a nivel nacional. Con una tasa ajustada de mortalidad de 3,3 x 100.000 habitantes año.

En niños, predomina la leucemia linfoblástica aguda, constituyendo el 35% de todas las neoplasias en este grupo etario⁴. En adultos mayores de 50 años predomina la leucemia linfática crónica y la leucemia mieloide aguda.

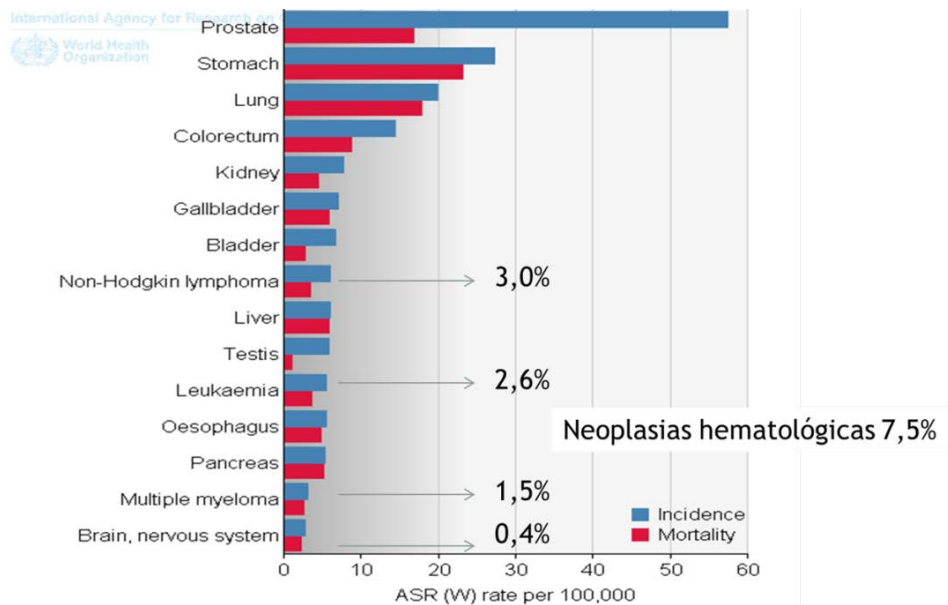
¹ DEIS, MINSAL, 2010.

² <http://globocan.iarc.fr>

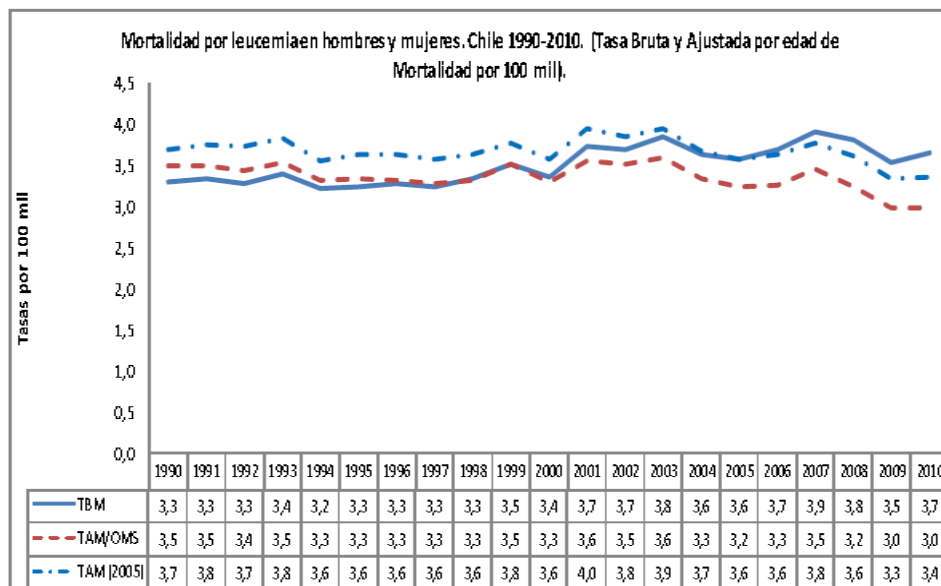
³ Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007. Unidad de Vigilancia de Enfermedades No transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública, 2012

⁴ DEIS, MINSAL, 2010 y base de datos Cáncer Infantil PINDA 2011, MINSAL

Tasa ajustada de incidencia por tipo de cáncer en Chile, según sexo. Chile 2012



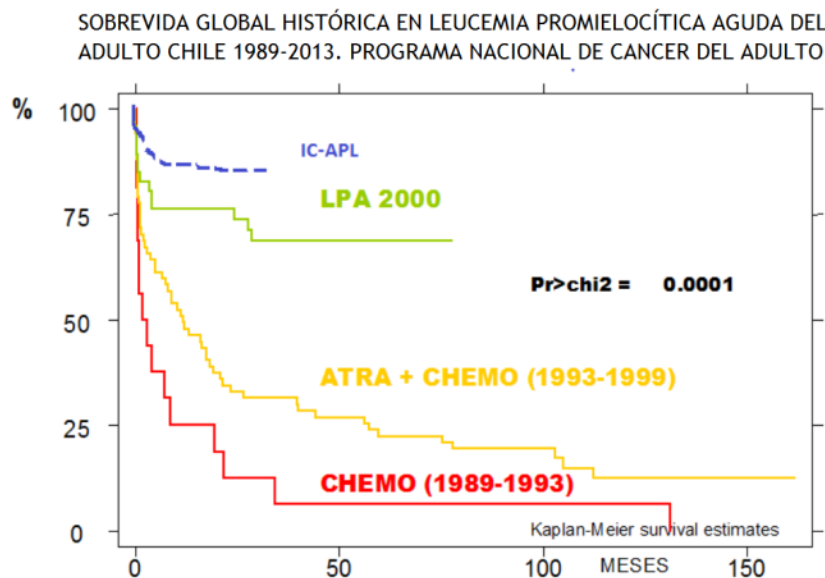
El total de casos estimados (leucemias crónicas y agudas) a tratar por año sería aproximadamente entre 450 - 500 casos país.



SOBREVIDA

La tasa de sobrevida relativa a 5 años de las leucemias ha ido mejorando sustancialmente en las últimas décadas. Así en la década del 60 una persona con leucemia solo tenía un 14% de posibilidades de sobrevida a 5 años, en los años 70 se elevó a 22%, llegando al 2000 a un 48%, dependiendo del sexo, raza y diagnóstico específico del tipo de leucemia. En el período 1995-2001, las tasas de sobrevida en Leucemia en USA fueron⁵ **Nivel de evidencia 4**

USA	Chile ⁶ en menores de 15 años	Chile ⁷ en mayores de 15 años
Leucemia Linfática Aguda(LLA): 64,6% (88,4% < 5 años)	73% 2010= 78%	40 %
Leucemia Mieloide Aguda(LMA): 19,8% (52% <15 años)	50%	23%
Leucemia Promielocítica Aguda (LPA): 80% en adultos	-----	80%
Leucemia Linfática Crónica(LLC): 74,2% en adultos	-----	70%
Leucemia Mieloide Crónica(LMC): 89,3% global	75%	80%



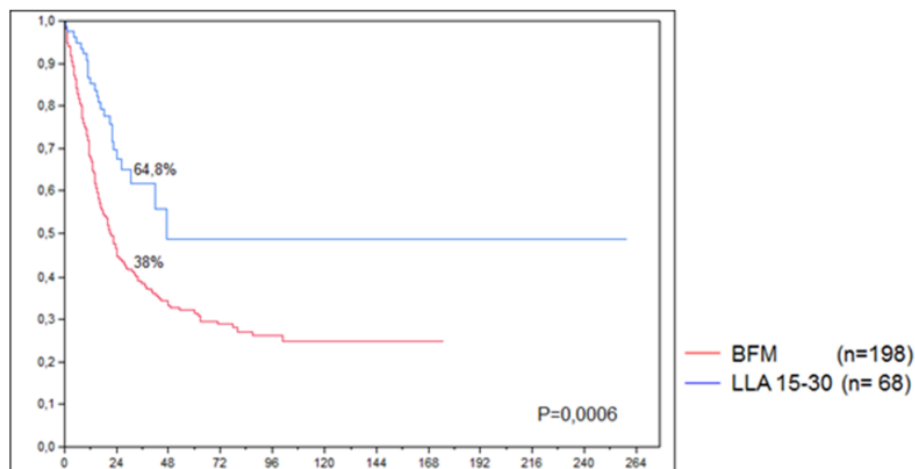
⁵ The Leukaemia & Lymphoma Society 2005, <http://www.Leukemia-lymphoma.org>

⁶ Sobrevida, Base de Datos Cáncer del Niño PINDA, 2005 y 2010, MINSAL

⁷ Sobrevida Base de Datos Cáncer del Adulto PANDA, 2013 MINSAL

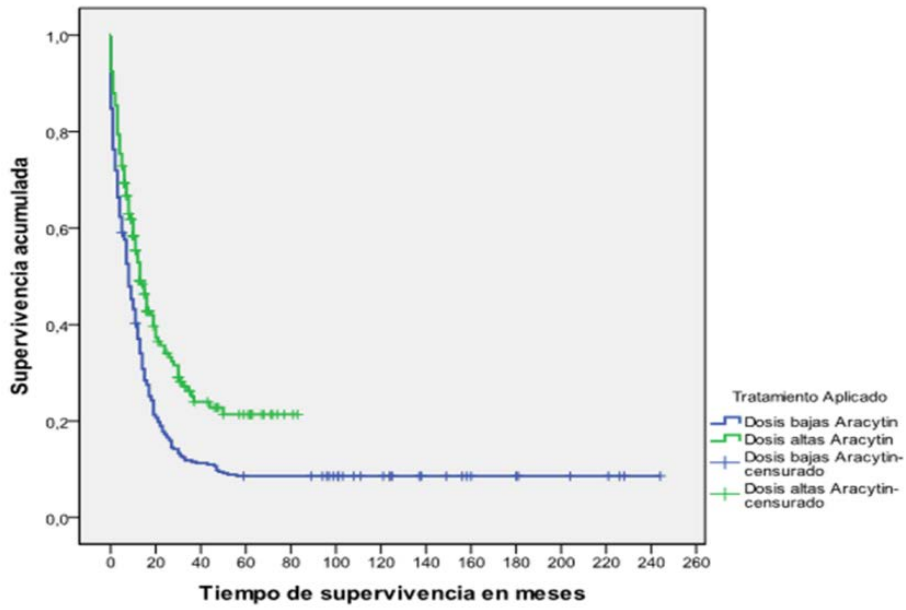
En este gráfico se observa la sobrevida de la LPA, comparando los tratamientos sucesivos realizados por el Programa de Cáncer del Adulto en Chile, desde sus inicios en 1989 con quimioterapia exclusiva, la asociación con ATRA, el Protocolo LPA 2000 que identificó 3 grupos de riesgo e introdujo dosis altas de citarabina en alto riesgo y por último el protocolo Internacional de LPA, IC-APL.

SOBREVIDA GLOBAL HISTÓRICA EN LEUCEMIA LIENFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS JÓVENES. CHILE 1998-2012. PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER DEL ADULTO



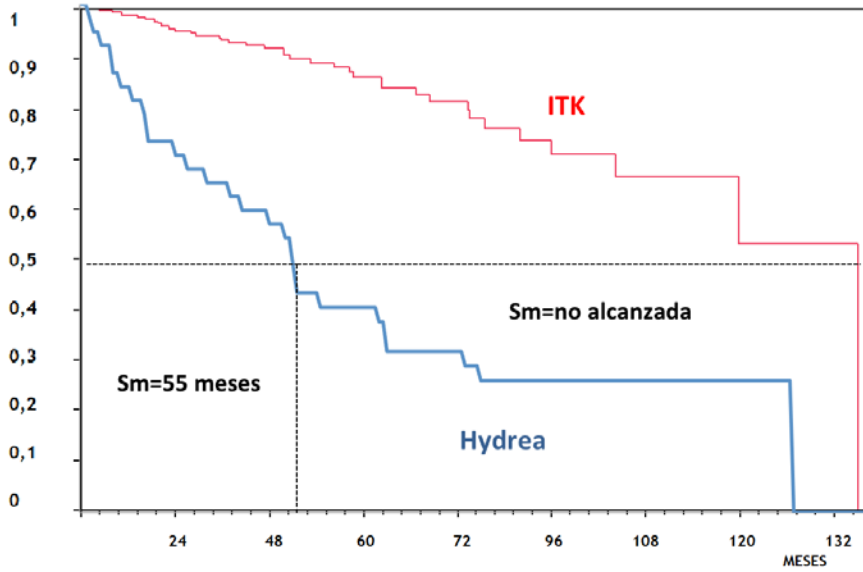
Los resultados del **Protocolo 15-30**, con una mediana de seguimiento de 20 meses (rango 0-47), que se muestran en el gráfico abajo y **se compara con el esquema BFM previo: SG a 5 años de 64.8% y 38%, respectivamente**. La meta es llegar a 78%, como el esquema original del grupo CCG.

SOBREVIDA GLOBAL HISTÓRICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO PROMIELOCÍTICA. CHILE 1999-2011. PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER DEL ADULTO



Las leucemias mieloide aguda no promielocítica de pronostico ominoso, han mejorado de 18 a 23% de sobrevida global a 7 años con el uso de protocolos de altas dosis de aracytin.

SOBREVIDA GLOBAL HISTÓRICA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. CHILE 1998-2013. PROGRAMA NACIONAL DE CÁNCER DEL ADULTO



Los resultados del estudio de pacientes tratados antes de 6 meses del diagnóstico, en los centros de Cáncer del Adulto, entre los años 2002 al 2011 mostró diferencia en SLE según el riesgo Sokal al diagnóstico: 95%, 93% y 70% a 6 años, en riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

También, hubo diferencia, si la remisión citogenética se lograba con o sin RMM: SLE a 6 años de 95% y 42%, respectivamente.

Las Guías clínicas actuales, proponen iniciar el tratamiento con cualquiera de los 3 inhibidores de TK. Baccarani, et al. Blood. Junio 2013, NCCN Guidelines. CML: V 4. 2013.

La propuesta del Programa de Cáncer del Adulto es:

1. Hidroxicarbamida: hasta confirmar diagnóstico.
2. Riesgo Sokal Bajo e Intermedio: iniciar imatinib.
3. Riesgo Alto y evolución clonal: iniciar nilotinib o dasatinib (considerar condiciones del paciente y comorbilidades).

1.2. Alcance de la guía

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

Esta guía es aplicable a:

- Población de ambos sexos de 15 años y más años de edad, con sospecha de leucemia.
- Pacientes adultos con leucemia diagnosticada.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos: hematólogos, hematólogos de laboratorio, hematólogos de banco de sangre, internistas, infectólogos, neurólogos, gastroenterólogos, radioterapeutas, oncólogos, y otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes con leucemia: enfermeras y equipo de enfermería, también kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, psicólogos entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

1.3. Declaración de intención

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

la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

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

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

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemia en personas de 15 años y más años".

Sus objetivos son:

- Contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad por leucemia en Chile y aumentar la proporción de leucemias detectadas en forma precoz.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.
- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con leucemia desde su prevención hasta el tratamiento de los casos progresivos, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, tratamientos y seguimiento de las leucemias.

3. RECOMENDACIONES

3.1. Leucemias Agudas

3.1.1. Sospecha diagnóstica

Prácticamente en todo paciente con leucemia se producen síntomas y signos secundarios a insuficiencia medular, con anemia, fiebre por déficit de neutrófilos, y sangrados por trombocitopenia, asociado o no a signos tumorales como infiltración de encías, piel, adenopatías o visceromegalias.

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

- Fatiga
- Sudoración nocturna
- Fiebre
- Dolor óseo
- Disnea
- Hematomas y petequias
- Sangrado fácil de piel y mucosas, en más de un sitio (encías, nasal, metrorragia)
- Infecciones recurrentes
- Linfadenopatías
- Esplenomegalia

Estudio Clínico inicial

- Todo paciente que presente fatiga de causa desconocida, debe solicitársele un hemograma completo y VHS, debe repetirse al menos una vez en caso de que las condiciones del paciente permanezcan en estudio y sin mejoría. **Nivel de evidencia 4**
- El estudio de los pacientes con linfadenopatías de origen desconocido debe incluir la solicitud de exámenes y envío al especialista en caso de:
 - Linfadenopatías persistentes por más de 6 semanas
 - Brusco aumento de tamaño de ganglios
 - Presencia de ganglios mayores de 2 cm
 - Presencia de ganglios palpables en forma generalizada
 - Asociación de esplenomegalia, sudoración nocturna, y pérdida de peso**Nivel de evidencia 4**
- El estudio de pacientes con hematomas, petequias, sangrado, púrpura, o síntomas sugerentes de anemia requiere de un hemograma completo y VHS, tiempo de protrombina. **Nivel de evidencia 4.**

- Los pacientes con sospecha de patologías hemato-oncológica⁸ deben ser referidos a especialista hematólogo-internista.

Haematological cancer

Immediate referral

Refer immediately patients:

- with a blood count/film reported as acute leukaemia ^D
- with spinal cord compression or renal failure suspected of being caused by myeloma. ^C

Urgent referral

- Refer urgently patients with persistent unexplained splenomegaly. ^C

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

Intro Context Cancer guidance – key differences Implementation Info

D: Evidencia proveniente de comités de expertos, opiniones y/o experiencia clínica.

C: Evidencia proveniente de estudios bien diseñados no experimentales, estudios descriptivos, estudios de casos y controles o series de casos

Ref: NHS, National Institute for Health and Clinical Excellence. Referral Guidelines for suspected Cancer, June 2005

- Los pacientes que presentan recuento de glóbulos blancos o frotis sanguíneo sugerente de leucemia aguda⁸, (compromiso del estado general de rápida instalación, no superior a dos meses, palidez, asociado o no a sangrado de piel y mucosas, asociado a no a infección y fiebre, con hemograma que muestra anemia, trombocitopenia y leucocitosis, aumento de LDH), deben ser referidos **dentro de 24 hrs (inmediato) al especialista**. Aquellos con clínica y hemograma sugerente de leucemia crónica (compromiso del estado general de lenta instalación, en varios meses e incluso años, poliadenopatías generalizadas persistentes, esplenomegalia importante, hemograma con leucocitosis), deben ser referidos con un plazo no mayor a 14 días.
- Los pacientes con esplenomegalia persistente⁸, descartado antecedentes de alcoholismo asociado a cirrosis hepática, se deben derivar dentro de **14 días (urgente)**. *Nivel de evidencia 3*

⁸ NHS National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 27 Referral guidelines for suspected cancer. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10968/29814/29814.pdf>

3.1.2. Confirmación diagnóstica

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

El paciente debe ser referido a un **centro especializado autorizado** para el tratamiento de leucemias agudas, que disponga de especialistas hematólogos, enfermeras oncológicas, técnicos paramédicos capacitados, coordinación expedita (24 horas) con unidades de apoyo: como Centro de Sangre, laboratorio clínico básico, Unidad de tratamiento intensivo y especialidades médicas (infectología, neurología de llamada), unidades de hematología intensiva, coordinación diurna con nutricionista, psicólogo, kinesiólogo, Unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia, y otras especialidades médicas⁹.

A. Leucemia Mieloide Aguda No Promielocítica

- Hemograma completo con anemia, trombocitopenia, leucocitos que pueden ser normales elevados o disminuidos, con o sin presencia de blastos.
- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo.
- Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo, albúmina, ácido úrico.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Cultivos bacterianos y micóticos de sangre, orina u otros sitios.
- Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
- Aspirado de Médula ósea y/o biopsia, si el aspirado es seco. Debe existir >20% blastos en médula ósea (según definición de OMS).
- Inmunofenotipificación en médula ósea por citometría de flujo: CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, CD41a, mieloperoxidasa citoplasmática (MPO).
- Estudio citogenético en médula ósea: es importante para la detección de traslocaciones y deleciones: t(15; 17) en M3; t(8,21) en M2; inv(16) en M4Eo, están asociadas a mejor pronóstico; monosomía 7, alteraciones del cr 5 y alteraciones cromosómicas múltiples, están asociadas a mal pronóstico¹⁰.
Biología molecular para la detección de los genes de fusión PML/RARa de la t(15;17); RUNX1/RUNX1T1 de la t(8;21); CBFβ/MYH11 de la inv(16) y t(16;16); BCR/ABL correspondiente a la t(9;22), entre otras. Presencia de alteraciones moleculares como FLT3 IT, Nucleofosmina, CEBPA, que definen riesgo en leucemia mieloide aguda con citogenética normal.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo.

⁹ Norma General Técnica N°74 Cáncer del Adulto; Protocolos Nacionales PANDA, resolución exenta N°46 del 31 de Enero 2005, actualizada 2013. DIPRECE, Ministerio de Salud.

¹⁰ Provan D, Chrisholm M, Duncombe A, Singer C, & Smith A1998

- Ecocardiograma doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- Importante estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.
- Solicitar estudio de HLA a pacientes en pacientes menores de 40 años con criterios de alto riesgo de recaída, en que esté indicada la evaluación de trasplante de médula ósea donante familiar idéntico.

Evaluación de **factores pronósticos** adversos:

- Edad >60 años.
- Morfología con signos de mielodisplasia. Queda excluida de este grupo la displasia de los granulocitos que se observa con frecuencia en las LMA con t(8;21).
- Recuento de leucocitos >50.000 xmm³ al diagnóstico.
- Alteraciones citogenéticas que comprometen los cromosomas 5 y 7 ó coexistencia de más de 3 alteraciones.
- Presencia de FLT3 IT positivo en pacientes con cariotipo normal.
- Leucemias secundarias a tratamiento de quimioterapia previo o a síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos.
- Remisión completa alcanzada después de quimioterapia de reinducción.
- Segunda remisión completa, después de presentar recaída.
- Los estudios de laboratorio diagnóstico y seguimiento, de citometría de flujo, citogenética y biología molecular, se recomienda sean realizados en centros de referencia con alta experiencia y control de calidad¹¹. **Nivel de evidencia 3.**
- Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente y familia sobre su diagnóstico, objetivos, alternativas, riesgos y beneficios del tratamiento planteado. Debe confeccionar Registro Cáncer, Registro Leucemia aguda, IPD GES, Confirmación de recepción de información sobre la patología GES, consentimiento para conservación de muestras.
- El paciente y su familia pueden requerir apoyo psicosocial⁵. **Nivel de evidencia 4.**

B. Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

- Hemograma completo con anemia, trombocitopenia, leucocitos que pueden ser normales elevados o disminuidos, con o sin presencia de blastos.
- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo.
- Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo, albúmina, ácido úrico.
- Radiografía de tórax AP y lateral
- Cultivos bacterianos y micóticos de sangre, orina u otros sitios.

¹¹ NHS National Institute of Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/CG027quickrefguide

- Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
- Aspirado de Médula ósea y/o biopsia, si el aspirado es seco. Debe existir >20% blastos promielocitos hiper o microgranulares (según definición de OMS).
- Inmunofenotipificación: CD34 y DR negativos, CD13, CD33 y CD117 positivos. Importante solicitar CD56 como factor pronóstico.
- Citogenética: t(15;17).
- Estudio molecular gen PML/RAR alfa positivo.
- Ecocardiograma doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- Importante estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.
- Solicitar estudio de HLA a pacientes en pacientes menores de 40 años en que esté indicada la evaluación de trasplante de médula ósea donante familiar idéntico.
- Los estudios de laboratorio diagnóstico y seguimiento, de citometría de flujo, citogenética y biología molecular, se recomienda sean realizados en centros de referencia con alta experiencia y control de calidad⁸. **Nivel de evidencia 4.**
- Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente y familia sobre su diagnóstico, objetivos, alternativas, riesgos y beneficios del tratamiento planteado. Debe confeccionar Registro Cáncer, Registro Leucemia aguda, IPD GES, Confirmación de recepción de información sobre la patología GES, consentimiento para conservación de muestras.
- El paciente y su familia pueden requerir apoyo psicosocial⁵. **Nivel de evidencia 4.**

C. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

- Hemograma completo con anemia, trombocitopenia, leucocitos que pueden ser normales elevados o disminuidos, con o sin presencia de blastos.
- Estudio de hemostasia (PT, TTPK), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo.
- Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo, albúmina, ácido úrico.
- Radiografía de tórax AP y lateral.
- Cultivos bacterianos y micóticos de sangre, orina u otros sitios.
- Serología viral para VHB, VHC, VIH, chagas, toxoplasmosis.
- Aspirado de Médula ósea y/o biopsia, si el aspirado es seco. Debe existir >20% blastos linfoides tipo L1 ó L2, en médula ósea (según definición de OMS).
- Inmunofenotipo por citometría de flujo. Importante para determinar la estirpe celular B o T y la etapa de maduración celular. La muestra puede ser de sangre periférica o médula ósea: anticuerpos anti: CD10, CD19, HLA-DR, CD2, CD3, CD7, CD5, CD1a, CD13, CD33, Ig citoplasmática, TdT.
- Citogenética. La importancia del estudio radica en la detección de alteraciones numéricas o estructurales específicas, como por ejemplo t(9;22), t(4;11), t(1;19).

- Estudios de biología molecular (PCR) o FISH, para la detección de translocaciones cromosómicas específicas.
- Estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Ecocardiograma doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- Importante estratificar los pacientes por factores de riesgo, para definir tratamiento y pronóstico.
- Solicitar estudio de HLA a pacientes en pacientes menores de 40 años con criterios de alto riesgo de recaída, en que esté indicada la evaluación de trasplante de médula ósea donante familiar idéntico.

Los factores pronósticos adversos son:

- Edad >30 años.
- Recuento de leucocitos (>30.000 xmm³ en leucemia de estirpe B y >100.000 x mm³ en leucemia de estirpe T).
- Mala respuesta a la prednisona día 8 (>1.000 blastos en sangre periférica).
- Respondedores lentos al día 15 de inducción (>5% blastos en médula ósea).
- Falta de remisión completa (>5% blastos en médula ósea día 30 de la inducción).
- Alteraciones citogenéticas desfavorables: t(9;22), t(4;11).
- Segunda remisión completa, después de presentar recaída.

Los estudios de laboratorio diagnóstico y seguimiento, de citometría de flujo, citogenética y biología molecular, se recomienda sean realizados en centros de referencia con alta experiencia y control de calidad.

- Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente y familia sobre su diagnóstico, objetivos, alternativas, riesgos y beneficios del tratamiento planteado. Debe considerar informar al Registro Poblacional y Hospitalario de Cáncer. El paciente y su familia pueden requerir apoyo psicosocial ⁵. **Nivel de evidencia 4.**

3.1.3. Tratamiento de soporte

Corresponde a las medidas que deben ser indicadas precozmente y que llevan a mantener o mejorar la condición del paciente y poder iniciar el tratamiento de quimioterapia definitivo correspondiente al paciente y a su diagnóstico específico, ya sea este con intención curativa o paliativa.

A. Leucemia Mieloide Aguda No Promielocítica

Tratamiento Específico

Existe un protocolo nacional para el tratamiento, basado en evidencia internacional y

regularmente actualizado, última actualización Noviembre 2013.

Este protocolo considera los criterios de inclusión, exclusión, medidas de soporte, quimioterapia, propiamente tal, criterios de evaluación, e indicaciones para trasplante. Este protocolo se denomina "LMA NO LPA".

El uso de estos protocolos no está indicado en personas mayores de 60 años, dado que el pronóstico de esta enfermedad y la morbimortalidad asociada a tratamiento no prolongan la sobrevida del paciente.

Este tratamiento consta de:

Inducción con Citarabina en dosis convencionales, asociado a Daunorrubicina en dosis altas. **Nivel de evidencia 1.**

- Consolidaciones, en número de tres que se administran en aquellos pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad con la inducción, aproximadamente una por mes. Considera dosis alta de citarabina (intensificación), prolonga la duración de la remisión, especialmente en <60 años.
- A los pacientes que no estén en condiciones de tolerar quimioterapia intensiva y aquellos mayores de 60 años¹², debe indicárseles un adecuado tratamiento paliativo y de soporte. **Nivel de evidencia 1.**

Tratamiento en pacientes >60 años con LMA no LPA

- Los adultos mayores con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes, pueden ser susceptibles de recibir tratamiento con la asociación de ARA-C y antraciclina en dosis convencionales, aunque con mayor riesgo de complicaciones, que los menores de 60 años y sin posibilidades de curación.
- La mayoría de los pacientes de este rango de edad, recibirán tratamiento paliativo, como transfusiones o hidroxycarbamida. Otra posibilidad es indicar bajas dosis de ARA-C subcutánea, además del tratamiento de soporte transfusional mencionado. Esta decisión debe tomarse en comité hematológico.

Trasplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente en comité de TPH en menores de 40 años que cuenten con donante familiar idéntico y que cumplan con los criterios definidos en el Programa Nacional de trasplante de médula ósea de adultos.

B. Leucemia Promielocítica Aguda

- Existe un protocolo nacional para el tratamiento, basado en evidencia internacional y

¹² M. Fey1 & M. Dreyling2. Clinical recommendations. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv100-iv101, 2009

regularmente actualizado, última actualización Noviembre 2013.

- Este protocolo considera los criterios de inclusión, exclusión, medidas de soporte, quimioterapia, propiamente tal, criterios de evaluación, e indicaciones para trasplante. Este protocolo se denomina "IC-APL", dado que corresponde a un protocolo internacional promovido por el Consorcio Internacional para la Leucemia promielocítica Aguda de la Sociedad Americana de Hematología, orientado a los países en vías de desarrollo.
- El uso de estos protocolos puede utilizarse en personas mayores de 60 años sin comorbilidades ni contraindicaciones para su uso.
- Este tratamiento consta de: Inducción con ATRA (ácido transretinoico) asociado a Daunorrubicina¹³, Nivel de evidencia 3¹⁴. **Nivel de evidencia 2.**
- Los pacientes con leucemia promielocítica aguda con PML/RAR alfa(+), no candidatos a quimioterapia intensiva, debieran tratarse con trióxido de arsénico 0,15 mg/kg EV día x 60 dosis en inducción y luego 2 consolidaciones con el mismo fármaco y dosis por 25 dosis diarias, asociado o no a ácido transretinoico¹⁵. **Nivel de evidencia 1.**
- Se recomienda el tratamiento de mantención con mercaptopurina, metotrexato oral y ATRA por un total de 24 meses una vez finalizada la quimioterapia intensiva.
- El paciente y su familia pueden requerir apoyo psicosocial.
- Instalación de catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio que permita la administración de medicamentos, sueros y toma de exámenes durante el primer mes de tratamiento en aquellos pacientes que deban recibir quimioterapia con intención curativa, según el protocolo nacional.
- Educación permanente al paciente y su familia, con el objeto de reducir el estrés, mejorar la adhesividad al tratamiento y la confianza con el equipo tratante.

C. Leucemia Linfoblástica Aguda

- Existe un protocolo nacional para el tratamiento, basado en evidencia internacional y regularmente actualizado, última actualización Noviembre 2013.
- Estos protocolos consideran los criterios de inclusión, exclusión, medidas de soporte, quimioterapia, propiamente tal, criterios de evaluación, e indicaciones para trasplante. Se denominan "LLA 15-30" basado en protocolos pediátricos intensificados, con evidencia en la mejoría de la sobrevida global en leucemia linfoblástica aguda estirpe B, Philadelphia negativa, en personas entre 15 y 40 años. Protocolo "BFM modificado",

¹³ Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111:1078-1084.

¹⁴ Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146.

¹⁵ Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup study C9710. *Blood* 2010;116:3751-3757.

basado en el protocolo BFM infantil no intensificado, para aquellos pacientes mayores de 40 años portadores de leucemia linfoblástica aguda estirpe B, Philadelphia negativa. Protocolo "LLA ALTAS DOSIS", tipo Hyper CVAD, que debe ser utilizado en leucemia linfoblástica aguda de estirpe T y en aquellas leucemias linfoblásticas agudas de estirpe B, Philadelphia negativo, que hayan recaído.

- El tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda B común, Philadelphia positivo no cuenta a la fecha con un Protocolo específico, pero se recomienda que los pacientes menores de 60 años, sin contraindicaciones para recibir quimioterapia intensiva, reciban alguno de los protocolos mencionados, en asociación con Imatinib entregado a través del programa GIPAP.
- El uso de estos protocolos no está indicado en personas mayores de 60 años dado que el pronóstico de esta enfermedad y la morbilidad asociada a tratamiento no prolongan la sobrevivida del paciente.
- Estos tratamientos constan, en general de:
 - Inducción, en base a corticoides en altas dosis, daunorrubicina y vincristina, además de quimioterapia intratecal precoz y repetida a lo largo del tratamiento.
 - Intensificaciones, para aquellos pacientes que alcanzan la remisión de la enfermedad después de la inducción, que incorpora citarabina, asparraginas, ciclofosfamida, mercaptopurina, además de quimioterapia intratecal.
 - Tratamiento y prevención de la enfermedad de sistema nervioso central, con dosis altas de metotrexato, citarabina, asociados a quimioterapia intratecal.
 - El tratamiento finaliza con dos o tres años de mantención con mercaptopurina más metotrexato, que en el caso de los menores de 40 años se intensifica con vincristina y dexametasona, además de quimioterapia intratecal¹⁶. **Nivel de evidencia 3.**
 - Instalación de catéter venoso central transitorio, tunelizado o con reservorio que permita la administración de medicamentos, sueros y toma de exámenes durante el primer mes de tratamiento en aquellos pacientes que deban recibir quimioterapia con intención curativa, según el protocolo nacional.
 - Educación permanente al paciente y su familia, con el objeto de reducir el estrés, mejorar la adhesividad al tratamiento y la confianza con el equipo tratante.

Los pacientes **mayores de 60 años**, tienen mayor riesgo de complicaciones y menor probabilidad de lograr remisión completa, por lo tanto se recomienda realizar tratamiento paliativo con transfusiones y drogas orales o drogas endovenosas poco mielotóxicas como vincristina, junto con el control médico.

En casos de **recaída** utilizar protocolos intensificados.

¹⁶ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Concepts and Strategies Stefan Faderl, MD1; Susan O'Brien, MD1; Ching-Hon Pui, MD2; Wendy Stock, MD3; Meir Wetzler, MD4; Dieter Hoelzer, MD5; and Hagop M. Kantarjian, MD1. Cancer 2010;116:1165-76.

Trasplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente en comité de TPH en menores de 40 años, con donante familiar idéntico que cumplan los requisitos del protocolo nacional de Trasplante.

Factor Estimulante de colonias (FEC) es efectivo para reducir la intensidad de la neutropenia febril de alto riesgo. Se debe tener precaución en el producto a administrar, dado que en el mercado nacional existen dosis unitarias de administración diaria y otros de dosis única y larga duración.

3.2. Leucemias Crónicas

3.2.1. Sospecha diagnóstica

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

Ante la sospecha referir al nivel secundario, (ver Manual “Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar”¹⁷ (www.minsal.cl), al especialista **hematólogo**. *Nivel de evidencia 3.*

¹⁷ (Ver Manual “Cuándo Sospechar un Cáncer en el Adulto y cómo derivar” en www.redcronicas.cl (Depto. de Cáncer Ministerio de Salud 2013)

3.2.2. Confirmación diagnóstica

A. Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Leucosis Linfática Crónica. Clasificaciones * ¹⁸					
ESTADIO	RAI (1975) Características	Binet e International Workshop en CCL (1981) Características hematológicas	Hallazgos clínicos	Estadio	RAI (1987) Estadio
0	Linfocitosis absoluta Sangre periférica ($>15 \times 10^9/L$) y médula ósea ($> 40\%$)	Hb > 10 g/L Plaquetas $> 100 \times 10^9/L$	< 3 áreas comprometidas	A	Bajo riesgo
I	Linfocitosis absoluta con linfadenopatía.		> 3 áreas comprometidas	B	Riesgo intermedio
II	Linfocitosis absoluta con esplenomegalia y/o hepatomegalia.				
III	Linfocitosis absoluta con anemia (Hb <11 Hg g/L ó Hto $< 33\%$)	Hb < 10 Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$	0 - 5 áreas	C	Alto riesgo
IV	Linfocitosis absoluta con trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^3/L$)				

Modificado de: Santoro A. Chronic Lymphocytic Leukemia. En: Bonadona G. Robustelli Della Cuna G. Handbook of Medical Oncology. Milano: Masson, 1988:766.

Se debe realizar:

- Hemograma completo: linfocitosis absoluta ($>5.0 \times 10^9 /l$), anemia, neutropenia, **trombocitopenia (etapas tardías)**. **Al frotis: linfocitosis de apariencia madura**, presencia de células friables.
- Test de Coombs directo.
- Inmunotipificación por citometría de flujo: Ig superficie + débil, Ig citoplasmática -, CD5+, CD19+, CD23+, FMC7-, CD22-/+ , CD10-, CD38 -.
- Inmunoglobulinas plasmáticas: pan hipogamaglobulinemia, paraproteína monoclonal en el 5% de los casos.
- Médula ósea: linfocitosis ($>25\%$), en la biopsia la infiltración nodular es de mejor pronóstico que la infiltración difusa.

¹⁸ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
B. Eichhorst¹, M. Hallek¹ & M. Dreyling². On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v162-v164, 2010

- Biopsia ganglionar: se informa como linfoma linfocítico.
- Citogenética: ~50% de los casos presenta anomalías, incluida trisomía 12, 13, 14q+,11.
- Estudio de alteraciones citogenéticas pueden realizarse también por técnica de FISH.
- Estudio de ZAP 70 y mutación del gen Ig (opcional).
- Exámenes de función renal y hepática, LDH, uricemia, calcemia, fosfemia.
- Colesterol LDH.
- Rx tórax.
- Ecotomografía abdominal (o TAC sólo en caso de dudas frente al compromiso hepatoesplénico).

Criterios diagnósticos

- Los criterios diagnósticos a utilizar son los dados por el International Workshop on CLL (IW - CLL).
- Linfocitosis absoluta mayor de $10 \times 10^9/L$ en sangre periférica, al menos persistente por 4 semanas.
- Infiltración por linfocitos en médula ósea >30%.
- Clonalidad de los linfocitos determinado por inmunofenotipo, con coexpresión de CD19/CD5. Morfológicamente, estas células son linfocitos pequeños de aspecto maduro, presencia de restos nucleares y menos de 10% de prolinfocitos (linfocitos más grandes con núcleos).

Un grupo de pacientes presenta una variante intermedia entre LLC y Leucemia Prolinfocítica llamada LLC/LP, en los que el porcentaje de prolinfocitos está entre un 10 y 50%. Cuando ambos están presentes el requisito de linfocitosis periférica se reduce a $>5 \times 10^9/L$.

Sin embargo, como la linfocitosis sanguínea y medular están directamente correlacionadas, muchos pacientes con recuento absoluto de linfocitos periféricos con valores entre $5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$ presentan menos de 30% de infiltración linfocitaria medular.

El diagnóstico de LLC descansa en la demostración de clonalidad con coexpresión de CD19/CD5 por LB y/o exceso clonal de expresión débil de cadenas Kappa o Lambda en la membrana de los LB: Kappa: Lambda > 6;1, ó Lambda es a Kappa: > 2:1.

- Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente y familia sobre su diagnóstico, objetivos, alternativas, riesgos y beneficios del tratamiento planteado. Debe confeccionar Registro Cáncer, Registro Leucemia aguda, IPD GES, Confirmación de recepción de información sobre la patología GES, consentimiento para conservación de muestras. **Nivel de evidencia 4.**

B. Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

- Destaca en la clínica paciente en relativas buenas condiciones o emaciado con presencia de esplenomegalia masiva.
- Hemograma con Leucocitosis, con desviación izquierda y presencia de todas las formas madurativas de los granulocitos, con exceso de basófilos y eosinófilos.
- Plaquetas elevadas, en acúmulos al frotis.
- VHS baja en ausencia de infección.
- LDH y uratos elevados.
- Médula ósea: gran hiper celularidad e hiperplasia granulocítica en todos sus estadios madurativos.
- Cariotipo: Cromosoma Filadelfia (+) 95% de los casos.
- Estudio molecular del gen *BCR-ABL* positivo.
- Estudio citogenético molecular por técnica de Hibridación in situ con fluorescencia (FISH) positivo.
- Recuento de blastos de acuerdo a la etapa de la enfermedad.

Toda muestra de sangre periférica debe ser confirmada con una muestra de médula ósea^{19, 20}. **Nivel de evidencia 3**

Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante debe informar al paciente y familia sobre su diagnóstico, objetivos, alternativas, riesgos y beneficios del tratamiento planteado. **Nivel de evidencia 4.**

3.2.3. Tratamiento

A. Leucemia Linfática Crónica

Existe un protocolo nacional para el tratamiento, basado en evidencia internacional y regularmente actualizado, última actualización Noviembre 2013.

Estos protocolos consideran los criterios de inclusión, exclusión, medidas de soporte, quimioterapia, propiamente tal, criterios de evaluación.

Pacientes asintomáticos.

Pacientes asintomáticos, es decir, en estadio Binet A y B asintomáticos, Rai 0, I y II (etapas

¹⁹ Susan O'Brien, Ellin Berman, Hossein Borghaei, Daniel J. DeAngelo, Marcel P. and Meir Wetzler J. Shami, B. Douglas Smith, David S. Snyder, Martin S. Tallman, Moshe Talpaz Moore, Tariq Mughal, Javier Pinilla-Ibarz, Jerald P. Radich, Neil P. Shah, Paul O. Devetten, Steven Devine, Harry P. Erba, Jason Gotlib, Madan Jagasia, Joseph Chronic Myelogenous Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:984-1023.

²⁰ (National Cancer Guidance Steering Group, 2005).

precoces), no requieren tratamiento²¹. **Nivel de evidencia 3.** Sólo observación periódica, clínica y de laboratorio, cada 3-4 meses, ya que la terapia no ha demostrado prolongar la sobrevida.

Los pacientes asintomáticos pueden ser controlados en atención primaria, con indicación de referencia de acuerdo a evolución clínica documentada por hemograma.

Pacientes sintomáticos.

La quimioterapia está reservada para pacientes en etapa Binet A y B sintomáticos, Binet C, Rai I y II sintomáticos y Rai III y IV.

También requieren tratamiento los pacientes que presentan síntomas B, citopenias inmunes, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías compresivas y aquellos que están en observación y se produce progresión, es decir, duplicación de la linfocitosis en menos de 6 meses o disminución de Hb o recuento de plaquetas en niveles de riesgo.

Tratamiento de primera línea²². Nivel de evidencia 3

- Las opciones son los análogos de las purinas (fludarabina, cladribina), ciclofosfamida, rituximab y clorambucil. En menores de 65 años, el tratamiento con análogos de las purinas puede recomendarse como terapia de primera línea, ya que se obtiene tasas de remisión completa más elevadas y periodos libre de progresión más prolongados, que con clorambucil.
- La fludarabina puede combinarse con ciclofosfamida y mitoxantrona logrando incluso 26% de pacientes con enfermedad residual negativa.
- La adición de rituximab a fludarabina, puede mejorar la respuesta clínica de los pacientes de peor pronóstico²³.
- En pacientes mayores de 65 años, o con comorbilidad, clorambucil es una opción de primera línea, por ser menos mielotóxico e inmunosupresor, con menos complicaciones infecciosas.
- A los pacientes que presentan contraindicación para Fludarabina (insuficiencia renal severa, citopenia autoinmune) se les puede ofrecer terapia con Clorambucil.
- La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento. **Nivel de evidencia 3.**

²¹ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
B. Eichhorst¹, M. Hallek¹ & M. Dreyling². On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v162-v164, 2010.

²²Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2013. Andrew D. Zelenetz, William G. Wierda, Jeremy S. Abramson, Ranjana H. Yahalom, Nadeem Zafar, Mary A. Dwyer and Maoko Naganuma Lubomir Sokol, Lode Swinnen, Christina Tsien, Julie M. Vose, Joachim Nademanee, Pierluigi Porcu, Oliver Press, Barbara Pro, Nishitha Reddy, R. Kelsey, Youn H. Kim, Susan Krivacic, Ann S. LaCasce, Auayporn Gordon, Nancy Lee Harris, Richard T. Hoppe, Steven M. Horwitz, Christopher Myron S. Czuczman, Luis E. Fayad, Martha J. Glenn, Jon P. Gockerman, Leo I. Advani, C. Babis Andreadis, Nancy Bartlett, Naresh Bellam, John C. Byrd, Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:257-273.

B. Leucemia Mieloide Crónica

Existe un protocolo nacional para el tratamiento, basado en evidencia internacional y regularmente actualizado, última actualización Noviembre 2013.

Estos protocolos consideran los criterios de inclusión, exclusión, medidas de soporte, quimioterapia, propiamente tal, criterios de evaluación, e indicaciones para trasplante.

1. Hidroxicarbamida está recomendada como tratamiento inicial, mientras se reciben los exámenes que confirman la presencia del gen BCR/ABL, como el estudio citogenético y biología molecular. También puede ser utilizado permanentemente en pacientes que no recibirán inhibidores de tirosina kinasa (ITK) y en aquellos que son resistentes a ITK de 1º y 2ª generación.

2. Como tratamiento de primera línea, se puede elegir cualquiera de los tres ITK disponibles: **Dasatinib, Imatinib o Nilotinib**, en personas **entre 15 - 70 años con PS 1** y sin patologías asociadas. Las dosis en primera línea son:

Dasatinib en una sola toma/día

Imatinib en una sola toma/día.

Nilotinib cada 12 horas/día.

Nivel de evidencia 1.

Evaluación de tratamiento²³

Se recomienda control citogenético y/o estudio molecular cuantitativo (QRT-PCR) cada 3 meses hasta la remisión citogenética completa (RcGC). Luego se continúa con QRT-PCR cada 3 meses hasta la remisión molecular mayor (RMM) y luego se pueden distanciar los controles cada 6 meses en forma indefinida o hasta que ocurra algún evento. En caso de no cumplir los criterios de respuesta óptima durante estos controles, o debido a efectos adversos severos o que no sean compatibles con la calidad de vida del paciente, se debe evaluar la posibilidad de pasar a una **segunda línea de tratamiento**, de acuerdo a las características de la enfermedad, el estudio de mutaciones y las comorbilidades del paciente. En caso de fracaso a la segunda línea de tratamiento, se puede intentar usar aquel ITK que no se ha usado. En pacientes menores de 40 años, se debe considerar la posibilidad de un trasplante de médula ósea. En caso de resistencia a todos los ITK, pero mientras haya respuesta hematológica, se

²³ Susan O'Brien, Elin Berman, Hossein Borghaei, Daniel J. DeAngelo, Marcel P. and Meir Wetzler J. Shami, B. Douglas Smith, David S. Snyder, Martin S. Tallman, Moshe Talpaz Moore, Tariq Mughal, Javier Pinilla-Ibarz, Jerald P. Radich, Neil P. Shah, Paul O. Devetten, Steven Devine, Harry P. Erba, Jason Gotlib, Madan Jagasia, Joseph Chronic Myelogenous Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:984-1023.

puede considerar mantener el ITK, de lo contrario, suspender y considerar tratamiento con hidroxiurea.

Puede ser recomendable incorporar a un estudio de investigación.

Estudio de mutaciones

Las mutaciones del dominio *BCR/ABL* son la causa más común de resistencia a ITK. Este examen se realiza por técnica de secuenciación directa o por biología molecular (PCR) en sangre periférica. Las más comunes son: T315I, Y263F, Y263H, 255K, E 255V, F317L, E355G, F359V, V379I.

3. Trasplante de médula ósea. Su indicación es cada vez menor debido al considerable riesgo de morbilidad, a pesar de ser curativo en muchos casos. Podría tener lugar en pacientes resistentes a ITK, menores de 40 años y con donante familiar histocompatible, o aquellos con mutación T315I, que en la actualidad es resistente a todos los inhibidores de ITK disponibles. (ver protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos).

C) LMC Fase acelerada y D) LMC Crisis blástica:

1. Puede intentarse tratamiento con **Dasatinib o Nilotinib** y si no hay respuesta se puede usar tratamiento paliativo con **hidroxiurea y 6 mercaptopurina**.

4. Trasplante allogeneico. Su indicación es cada vez menor. Se plantean interrogantes sobre si tiene alguna indicación en la actualidad, debido al considerable riesgo de morbilidad, a pesar de ser curativo en muchos casos. Podría tener un lugar en pacientes resistentes a TK de segunda generación, menores de 40 años con donante familiar histocompatible, o aquellos con mutación T315I, que en la actualidad es resistente a todos los inhibidores de TK existentes. (ver protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos).

B) Fase acelerada y C) Crisis blástica:

Tratamiento paliativo. Puede utilizarse hidroxiurea y 6 mercaptopurina.

Evaluación²⁴

Nivel de evidencia 3

Mesilato de imatinib Control hematológico mensual y citogenético a los 3, 6, 12 y 18 meses. Si no hay remisión hematológica, citogenética o molecular después de 3, 12 y 18 meses respectivamente, debe considerarse inicialmente aumentar la dosis a 600 mg al día.

²⁴ Susan O'Brien, Ellin Berman, Hossein Borghaei, Daniel J. DeAngelo, Marcel P. and Meir Wetzler J. Shami, B. Douglas Smith, David S. Snyder, Martin S. Tallman, Moshe Talpaz Moore, Tariq Mughal, Javier Pinilla-Ibarz, Jerald P. Radich, Neil P. Shah, Paul O. Devetten, Steven Devine, Harry P. Erba, Jason Gotlib, Madan Jagasia, Joseph Chronic Myelogenous Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:984-1023.

Dasatinib o nilotinib. Control hematológico mensual y citogenético a los 3, 6, 12 y 18 meses.

- **Estudio de mutaciones** del gen bcr/abl por biología molecular. Las más comunes son: T15I, Y 263F, Y 263H, 255K, E 255V, F 317L, E 355G, F 359V, V 379I.

Trasplante de médula ósea

Su indicación debe evaluarse individualmente en comité de TPH.

Su indicación debe evaluarse individualmente en casos de resistencia a los inhibidores de tirosina kinasa o mutación T315I, evaluando en conjunto con el paciente los riesgos de mortalidad de este procedimiento.

La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento.

3.3. Neutropenia Febril²⁵

Nivel de evidencia 3

La Neutropenia Febril es una **emergencia médica** habitual en los cuadros hemato-oncológicos. Se define como la presencia de síntomas y signos de infección en un paciente con un recuento absoluto de neutrófilos (segmentados + baciliformes) $< 1.0 \times 10^9/l$. Requiere hospitalización inmediata, de alta preferencia en Unidades de hematología intensiva y tratamiento con asociación de antibióticos de amplio espectro, según protocolo nacional de neutropenia febril de alto riesgo.

El uso de factores estimulantes de colonia granulocítico, puede ser de utilidad²⁶.

3.4. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos²⁷

Nivel de evidencia 3,²⁸ Nivel de evidencia 1

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, TPH, denominado trasplante de médula ósea, TMO, es un tratamiento efectivo para varias patologías hematológicas neoplásicas como

²⁵ Matti Aapro, Jeffrey Crawford, Didier Kamioner Prophylaxis of chemotherapy-induced **febrile neutropenia** with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? Support Care Cancer. 2010 May; 18(5): 529-541.

²⁶ Gary H. Lyman, Kenneth V. I. Rolston. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. J Oncol Pract. 2010 May; 6(3): 149-152.

²⁷ Samer K. Khaled, Sandra H. Thomas, and Stephen J. Forman. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. Purpose. Curr Opin Oncol 2012, 24:182-190

²⁸ Matthias Stelljes, Dietrich W. Beelen, Jan Braess, Maria C. Sauerland, Achim Heinecke, Björna Berning, Hans J. Kolb, Ernst Holler, Rainer Schwerdtfeger, Renate Arnold, Karsten Spiekermann, Carsten Müller-Tidow, Hubert L. Serve, Gerda Silling, Wolfgang Hiddemann, Wolfgang E. Berdel, Thomas Büchner, Joachim Kienast. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. Haematologica. 2011 July; 96(7): 972-979.

leucemia, linfoma y no neoplásicas como anemia aplástica.

Existe un programa nacional de TPH adultos, con indicaciones preestablecidas y flujos administrativos claramente definidos. Este programa solo contempla el trasplante autólogo y el trasplante alogénico donante familiar idéntico.

Ante un paciente con criterios de inclusión, como candidato a un Trasplante de Médula Ósea, debe ser presentado al Comité respectivo. En caso de ser recomendado, el paciente debe ser derivado a un centro acreditado para realizar dichos procedimientos.

3.5. Seguimiento y Rehabilitación

A. Inicio del seguimiento

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

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

El seguimiento debe considerar, el control médico especialista, educación y curación del catéter por enfermera, junto a exámenes de laboratorio (biología molecular).

El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial.
Buenas prácticas clínicas.

b. Cuidados del paciente que recibe quimioterapia en forma ambulatoria

- La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento. ***Nivel de evidencia 4.***

Después de 10 días de iniciada la última quimioterapia, se produce una baja de defensas (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia), por lo tanto se recomienda los siguientes cuidados en el hogar:

En caso de temperatura > 37,5, diarrea, sangrados, tos, dolor faríngeo, en tórax, abdomen o región perineal o lesiones de la piel, asistir a la brevedad con la Unidad de Hematología intensiva-Immunosuprimidos de su hospital o consultar en forma inmediata en el Servicio de Urgencia más cercano, acreditando su condición de paciente tratado por leucemia aguda.

Mientras el paciente se encuentre afebril y sin los síntomas antes mencionados debe seguir las siguientes indicaciones para prevenir complicaciones:

Ambiente y Actividad Física

Microambiente

- limpio y libre de polvo (uso de mascarilla N95).
- ventilación y calefacción adecuadas a la estación.
- el aseo del baño de la casa debe ser con cloro y agua abundante.

Actividad física

- evitar permanecer en cama todo el día.
- no asistir a lugares públicos donde exista aglomeraciones de gente.
- evitar el contacto con personas con focos infecciosos (resfríos, heridas, etc).
- realizar actividades de entretenimiento.
- escuchar música o videos que estimulen el ánimo.
- Actividad física moderada (actividades de la vida diaria).

Alimentación

- régimen de alimentos con fibras cocidos.
- abundantes líquidos, agua cocida.
- la comida debe haber sido cocinada en el día.
- Utensilios de comida de uso individual.
- Usar servilletas de papel.
- NO beber jugos de fruta cruda.
- NO beber agua sin cocer.
- no compartir utensilios de comida.
- No usar servilletas de género.

Cuidado de la piel

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

Cuidado de mucosas

a) Cavidad bucal:

- aseo después de cada comida, con cepillo suave o cotonitos.
- colutorios con suero fisiológico y bicarbonato alternos, después del aseo, cuatro veces al día.
- observar diariamente lesiones en la mucosa de la cara interna de la mejilla, lengua y paladar, dolor.
- En caso de sangrado, enjuagar con agua hervida fría con sal (puede incluir hielo) y consultar inmediatamente a su médico o Servicio de Urgencia más cercano.
- acreditando su condición de paciente tratado por leucemia aguda.

b) Cavidad nasal:

- sonarse suavemente
- no rascarse la nariz por dentro, ni sacar costras.
- En caso de sangrado, presionar y guardar reposo, consultar inmediatamente a su hematólogo o al Servicio de Urgencia más cercano acreditando su condición de paciente tratado por leucemia aguda.
- No usar tapón nasal.

Cuidado del tránsito intestinal

Evacuación diaria, para ello consumir abundantes líquidos cocido.

En caso de presentar deposiciones duras, constipación, puede tomar aloe Vera 1 comprimido c/ 8 horas VO. En caso de días sin deposiciones puede tomar 4 cucharadas de Fleet oral y avisar a su médico. En caso de sangrado o dolor abdominal y/o perianal consultar inmediatamente a su médico o Servicio de Urgencia más cercano, acreditando su condición de paciente tratado por leucemia aguda.

Los enemas evacuantes están contraindicados, igual que el tacto rectal.

Control médico

Durante el período post quimioterapia (los días 10º, 13º, 16º, 18º de iniciada la última quimioterapia) Ud. Debe ser controlado 2 veces por semana con hemograma en su Servicio de hematología para evaluar necesidad de transfusiones u Hospitalización (en caso de fiebre o foco infeccioso).

c) Seguimiento de pacientes con leucemia mieloide crónica²⁹

Nivel de evidencia 3

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

- Hemograma cada 1-2 meses.
- Citogenética de médula o sea cada 3-6 meses hasta alcanzar la remisión citogenética completa y luego anualmente.
- Estudio cuantitativo molecular (PCR para bcr/abl) en sangre periférica cada 3 meses, después de haber logrado la remisión citogenética completa.
- Considerar el estudio de mutaciones del gen bcr/abl, en casos de resistencia al imatinib.

Cuidados Paliativos

Los pacientes con diagnóstico de leucemia del adulto en etapa progresiva o aquellos que no recibirán quimioterapia con intención curativa, debe continuar en control con el hematólogo tratante y recibir simultáneamente atención de Cuidado Paliativo para mantener su calidad de vida con el cuidado de la familia y de un equipo multidisciplinario. El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial⁵. Grado de Recomendación B.

²⁹ Susan O'Brien, Ellin Berman, Hossein Borghaei, Daniel J. DeAngelo, Marcel P. and Meir Wetzler J. Shami, B. Douglas Smith, David S. Snyder, Martin S. Tallman, Moshe Talpaz Moore, Tariq Mughal, Javier Pinilla-Ibarz, Jerald P. Radich, Neil P. Shah, Paul O. Devetten, Steven Devine, Harry P. Erba, Jason Gotlib, Madan Jagasia, Joseph Chronic Myelogenous Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:984-1023.

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

La presente Guía Clínica tomó como referencia los protocolos oficiales para el estudio y tratamiento de la Leucemia del Programa de Cáncer del adulto⁶, del Ministerio de Salud, cuya última versión corresponde al año 2013⁶. **Nivel de evidencia 4.**

4.1. Evaluación

Indicadores de procesos recomendados:

Proporción de pacientes tratados por leucemias agudas del grupo etario 15 - 30 años.

Proporción de pacientes tratados por leucemias agudas del grupo etario 30 - 60 años.

Tendencia de la letalidad en tratamiento por leucemia aguda.

Indicadores de resultado recomendados:

- Tasa estandarizada de mortalidad por leucemias agudas, en comparación con año base 1999.
- Tasa estandarizada de mortalidad por leucemias crónicas, en comparación con año base 1999.
- Curvas de supervivencia según tipo de leucemia y según estadio.

4.2. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo Actualización GPC 2013

Dra. Bárbara Puga	Hematóloga Jefe Unidad Hematología Intensiva Hospital Del Salvador Jefe Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud
Dra. Lilian Pilleux	Hematóloga Hospital Regional de Valdivia Servicio de Salud Valdivia
Dra. Carolina Guerra	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente

Dra. Soledad Undurraga	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dra. María Elena Cabrera	Hematóloga Jefe Laboratorio Hematología Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud Profesor Adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile
Dra. Vivianne Lois	Hematóloga Hospital Barros Luco Trudeau Servicio de Salud Metropolitano Sur
Dra. Lina Muñoz	Hematóloga Hospital Barros Luco Trudeau Servicio de Salud Metropolitano Sur
Dr. Ricardo Vacarezza	Hematólogo Hospital de La Serena Servicio de Salud Coquimbo- La Serena
Dra. Marvila Intriago	Hematólogo Hospital de La Serena Servicio de Salud Coquimbo- La Serena
Dr. Fernando Ibieta	Hematólogo Hospital Guillermo Grant Benavente Servicio de Salud Concepción
Dra. Loreto Mercado	Hematóloga Hospital Guillermo Grant Benavente Servicio de Salud Concepción
Dra. Natalia Aranguiz	Hematóloga Hospital Gustavo Fricke Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota
Dr. Alejandro Majlis L.	Hematooncólogo Hospital Del Salvador
Dra. Marisa Capurro	Hematóloga Hospital Regional Temuco
Dra. Vivianne Torres	Hematóloga Hospital Regional Valdivia Servicio de Salud Valdivia
Enf. Gladys Álvarez	Especialista en Oncología del adulto Unidad Hematología Intensiva Hospital Del Salvador Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dra. Delia Pinto	Hematóloga Hospital Militar
Dra. Virginia Martínez	Hematopatóloga Instituto Anatomía Patológica Santiago

Alejandra Barahona	Químico Farmacéutica Farmacia Oncológica H. Del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Patricia Kraemer	Documentalista Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
María Dolores Tohá	Médico Jefe Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud
M. Lea Derio P	Enfermera Coordinadora grupo de trabajo. Dpto. Manejo Integral del Cáncer y otros tumores División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

Grupo Actualización GPC 2006 y 2010

Dra. Bárbara Puga	Hematóloga Jefe Unidad Hematología Intensiva Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud
Dr. Alejandro Majlis L.	Hematooncólogo Hospital del Salvador
Dra. María Elena Cabrera	Hematóloga Jefe Laboratorio Hematología Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud Profesor Adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile
Dr. Hernán García	Hematólogo Hospital San Borja Arriarán Servicio de Salud Metropolitano Central
Dra. Carolina Guerra	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dr. Pablo Bertín	Hematólogo Hospital Clínico de Pontificia Universidad Católica Presidente Sociedad Chilena de Hematología
Dra. Virginia Martínez	Patóloga Jefe Unidad Anatomía Patológica Clínica Sta. María

Sr. Nelson Guajardo	Depto. Comercialización Fondo Nacional de Salud, FONASA
Alejandra Barahona	Químico Farmacéutica Farmacia Oncológica H. Del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente
M. Lea Derio P.	Enfermera (Coordinadora del Grupo) Especialista en Oncología del Adulto Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer Dpto. Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
Dra. Gloria Ramírez	Jefe Departamento Salud de las Personas Ministerio de Salud M.Sc. International Health Management & Development U. Birmingham UK Certificate Health Technology Assessment Certificate Evidence Based Health Care University of Oxford, U. Kingdom
Miguel Araujo	Secretaría Técnica Auge MINSAL
Dra. Dolores Tohá	Encargada Secretaría Técnica Auge

Diseño y diagramación:

Lilian Madariaga Silva

Secretaría Técnica AUGE

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

4.3. Declaración de conflictos de interés

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

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

4.4. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión y síntesis de literatura secundaria que incluyó revisiones sistemáticas, guías clínicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación a leucemias del adulto en el período 1998-2005, la que fue complementada con las revisiones y estudios originales relevantes publicados hasta el año 2013.

4.5. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 años desde la fecha de publicación.

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

ANEXO 1. Glosario de Términos

LLA	leucemia linfoblástica aguda
LMA	leucemia mieloide aguda
LMC	leucemia mieloide crónica
LLC	leucemia linfática crónica
LLC/LP	leucemia linfática crónica/prolinfocítica
PT	tiempo protrombina
TTPK	tiempo parcial de tromboplastina activada
RT-PCR	reacción de polimerasa en cadena en tiempo real
ATRA	ácido transretinoico
TPH	trasplante de progenitores hematopoyéticos

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de Evidencia

Nivel de evidencia	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Meta análisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de Recomendación

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

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

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

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

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

ANEXO 3. Conductas a seguir ante la sospecha de paciente con leucemia aguda

Sospechar leucemia aguda:

Ante la consulta de un adulto por:

- Sangramiento no explicado por uno o más sitios.
- Palidez intensa sin causa explicable
- Fiebre sobre 38,5° C, asociado a uno o ambos síntomas previos.

Conducta:

Solicitar Hemograma.

Si hemograma presenta:

- Anemia con neutropenia y trombocitopenia.
- Leucopenia o leucocitosis con presencia de células inmaduras.

Conducta:

1. Hospitalizar **de urgencia**.
2. Indicar aislamiento protector.
3. Régimen cocido.
4. Evitar procedimientos invasivos.
5. Hidratación EV con suero glucosalino 3000 cc 24 hrs, asegurando diuresis.
6. Alopurinol 100 a 300 mg VO según función renal.
7. Solicitar exámenes de laboratorio de ejecución urgente (hemograma, VHS, función renal, hepática, electrolitos plasmáticos, calcemia, fosfemia y LDH, hemocultivos (2) y urocultivo); además imágenes (Rx. Tórax).
8. De no haber foco infeccioso evidente, iniciar tratamiento con antibióticos según protocolo de Neutropenia Febril con:
 - Ceftriaxona 1 gramo Ev / día.
 - Amikacina 15 miligramos por k. de peso por día EV.
 Si foco infeccioso es claro, agregar antibióticos según probables gérmenes involucrados.
9. Informar a paciente y familia de hipótesis diagnóstica.
10. Coordinar con centro especializado para el estudio y tratamiento de leucemia aguda.

Considerar si corresponde:

Apoyo Transfusional:

- Mantener recuento plaquetario sobre 20.000 x mm³.
- Mantener Hb sobre 7,5 gramos, siempre que no exista hiperleucocitosis (leucocitos >100.000 x mm³).

ANEXO 4. Evaluación de calidad de vida durante el tratamiento.

Cuestionario EORTC sobre calidad de vida QLQ C30 La versión validada en castellano del QLQ-C30 (versión 3.0)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Estamos interesados en conocer el grado de sus síntomas y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, encerrando en un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "correctas" o "incorrectas". La información que Ud. proporcione será estrictamente confidencial. Es importante conocer el grado de sus síntomas en cada pregunta marcando "en absoluto", "un poco", "bastante" o "mucho".

Por favor, ponga sus iniciales.

Su fecha de nacimiento (día, mes, año).

La fecha de hoy (día, mes, año). 31

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar una caminata larga?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar una caminata corta fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al baño?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Le faltó el aire?	1	2	3	4
9. ¿Ha sentido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultad para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Se le ha quitado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

REFERENCIAS

Protocolos cáncer del adulto, Ministerio de Salud. 2008

1. Boyle, P., Ferlay, J., & European Society for Medical Oncology 2005, "Cancer incidence and mortality in Europe, 2004", *Annals of Oncology*, vol. 16, pp. 481-488.
2. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Task Force on Preventive Health Care, CTFPHC. www.ctfphc.org . 2005.
3. Cancer BACUP. Your feelings. www.cancerbacup.org [cancerBACUP 2005]. 2005.
Cox, I., Banks, E., Bynish, K., Brown, A., & et al 2005, Referral guidelines for suspected cancer Clinical Guideline, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 27.
4. DEIS. Registro Estadístico Minsal. www.minsal.cl/deis . 2005.
5. Department of Health 2005, PRODIGY Guidance - Haematological malignancy - suspected, PRODIGY.
6. Eccles, M., Freemantle, N., & Mason, J. 2001, "Using systematic reviews in clinical guideline development", in *Systematic Reviews in Health Care: Meta Analysis in Context*, 2nd edn, Egger M, Smith GD, & Altman D, eds., BMJ Publishing Group, Chatam, pp. 400-409.
7. Garside, R., Round, A., Dalziel, K., Stein, K., & Royle, P. 2003, The Effectiveness and cost-effectiveness of Imatinib in Chronic Myeloid Leukaemia: a systematic review, NHS R&D Programme, York, 6.
8. Guidelines Working Group of the UK, Oscier, D., Fegan, C., Hillman, P., Maguire, P., & et al 2003, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA A GUIDELINE, British Committee for Standards in Haematology (BCSH), London.
9. Milligan, D., Grimwade, D., Cullis, J. O., Bond, L., & et al 2005, Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, British Society for Haematology, London, Draft 7.
10. Vardiman JM, harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292.
11. Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, et al. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleucocytosis. *Cancer* 199; 85: 368.
12. Zittoun R, Mandelli F, Willemze et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1999;332:217-223.
13. National Cancer Guidance Steering Group. 2005, Guidance for Commissioning Cancer Services Improving Outcomes in Haematological Cancers The Research Evidence, NICE, London.
14. Provan D, Chrisholm M, Duncombe A, Singer C, & Smith A 1998, "Emergencias

- Hematológicas," in Oxford Handbook of Clinical Haematology, Provan D et al., eds., Oxford University Press, Oxford, pp. 409–442.
15. Bosch F, Ferrer A, Villamor N, González M, Briones J, González-Barca E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. *Clin Cancer Res* 2008;14: 155–61.
 16. Del Poeta G, Del Principe MI, Consalvo MA, Maurillo L, Buccisano F, Venditti A, Mazzone C, et al. The addition of rituximab to fludarabine improves clinical outcome in untreated patients with ZAP-70-negative chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2005;104: 2743–52.
 17. Stein, K. 2004, Effectiveness and Cost-effectiveness of Imatinib for First-line Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase: A Systematic Review and Economic Analysis, National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Southampton, 5.
 18. The BC Cancer Agency 2005, Cancer Site Groupings and Coding Classification - Mortality Statistics Canada International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9), Provincial Health Services Authority., British Columbia.
 19. The European Health Committee(CDSP) 2001, DEVELOPING A METHODOLOGY FOR DRAWING UP GUIDELINES ON BEST MEDICAL PRACTICES, Council of Europe Publishing, Strasbourg, Recommendation Rec(2001)13.
 20. The Leukaemia & Lymphoma Society. Leukemia Facts & Statistics. <http://www.leukemia-lymphoma.org/> [2005]. 2005.
 21. Unidad de Cáncer Ministerio de Salud. ¿Cuándo sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar? Capacitación a equipos de salud del nivel de atención Primaria, Secundaria y Servicios de Urgencia. www.minsal.cl/cancer. 2004.
 22. Walker, I., Makarski, J., Stevens, A., & Meyer, R. 2004, Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib Practice Guideline Report # 6-15.
 23. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408–2412.
 24. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006 ;108 :1809–1820.
 25. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of mayor molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1423–1432.
 26. Hasford J, Pfirmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate live? *Leukemia* 2005; 19: 497–499.
 27. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib

- therapy. *Blood* 2007;109:2303-2309.
28. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, on behalf the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2007; 370: 342-350.
 29. ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2007;18, (Suppl 2):ii51-ii52.
 30. Michele Baccarani, Fabrizio Pane, Jorge Cortes et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin Oncol* 2009;27: 6041-51.
 31. Daniel J.DeAngelo. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005; 123-130.
 32. Nicolas Boissel, Auclerc MF, Lheritier V, Perel I, et als. Should Adolescents with ALL be treated as Old Children or Young adults?. Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *JCO* 2003; 774-780.
 33. Editorial. Differences in outcome in adolescents with ALL: a consequence of better regimens ? better doctors? Both? *JCO* 2003; 760-761.
 34. Ramya Ramanujachar, Richards S, Hann I, Goldstone A et als. Adolescents with ALL: Outcome of UK National Pediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006: 748-756.
 35. Difference in outcome of adolescents (14-17 years) with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMEA) multicenter protocols. A.Testi. ASCO Annual Meeting. Abstract 9024. *JCO* 2006:9024.
 36. Jeha S. Who should be treating adolescents and young adults with ALL? *Eur J Cancer* 2003:2579-2583.
 37. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with ALL. *Br J Haematol* 2005; 130: 166-173.
 38. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S et als. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with ALL in Sweden. *Cancer* 2006:1551-1561.
 39. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(4):389-405. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
 40. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 371:1030-1043, 2008 16. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
 41. Pulte D, Gondos A, Brenner H: Improvement in survival in younger patients with acute lympho- blastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 113:1408-1411, 2009 17. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)

42. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:21-9. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.21. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
43. Gökbuğut N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46: 64-75, 2009. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
44. Stock W, La M, Sanford B, et al: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 112:1646-1654, 2008 18. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
45. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21:774-780, 2003 20. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
46. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, et al: Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 18: 2032-2035, 2004 21. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
47. Nicolas Boissel, Auclerc MF, Lheritier V, Perel I, et als. Should Adolescents with ALL be treated as Old Children or Young adults?. Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *JCO* 2003; 774-780. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
48. Editorial. Differences in outcome in adolescents with ALL: a consequence of better regimens ? better doctors? Both?. *JCO* 2003; 760-761. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
49. Ramya Ramanujachar, Richards S, Hann I, Goldstone A et als. Adolescents with ALL: Outcome of UK National Pediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006: 748-756. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
50. Difference in outcome of adolescents (14-17 years) with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMEA) multicenter protocols. A. Testi. ASCO Annual Meeting. Abstract 9024. *JCO* 2006:9024. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
51. Ribera JM. Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2011 Nov;23(6):692-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
52. PUGA B, PUGA I, CABRERA ME, UNDURRAGA MS, GUERRA C, URREJOLA G, et al. High risk febrile neutropenia. Experience in a public hospital: National Cancer Program (PANDA) at Hospital del Salvador (1991-2001). *Rev. Méd. Chile*. 2003;131:1023-1030. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)

53. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111: 2548-2555. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
54. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 27:5189-5194, 2009 19. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
55. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al: Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 25:813-819, 2007 24. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
56. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al: Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 26:1843-1849, 2008 Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
57. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):532-43. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
58. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2009 Nov;21(6):601-8. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
59. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Metzger ML, Bhojwani D, Inaba H, Raimondi SC, Onciu M, Howard SC, Leung W, Downing JR, Evans WE, Relling MV Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):386-91. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
60. Kikuchi M, Tanaka J, Kondo T, Hashino S, Kasai M, Kurosawa M, Iwasaki H, Morioka M, Kawamura T, Masauzi N, Fukuhara T, Kakinoki Y, Kobayashi H, Noto S, Asaka M, Imamura M. Clinical significance of minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2010 Oct;92(3):481-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
61. Campana D: Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46:100- 106, 2009 23. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
62. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4470-81. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)

63. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(4):389-405. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
64. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 371:1030-1043, 2008 16. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
65. Gökbuğet N, Hoelzer D: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46: 64-75, 2009. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
66. Ribera JM. Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2011 Nov;23(6):692-9. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
67. PUGA B, PUGA I, CABRERA ME, UNDURRAGA MS, GUERRA C, URREJOLA G, et al. High risk febrile neutropenia. Experience in a public hospital: National Cancer Program (PANDA) at Hospital del Salvador (1991-2001). *Rev. Méd. Chile*. 2003;131:1023-1030. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
68. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):532-43. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
69. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2009 Nov;21(6):601-8. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 de febrero 2013)
70. Campana D: Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46:100- 106, 2009 23. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
71. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012 Nov 29;120(23):4470-81. Disponible en www.pubmed.com (consultado el 10 febrero 2013)
72. *Lancet Oncol*. 2004 Nov;5(11):664-72. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, Nasr R, de Thé H, El-Sabban ME, Hermine O.
73. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002 Dec;15(4):713-28. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. Hoelzer D, Gökbuğet N.
74. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5742-9. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, Peters C, Ebell W, Zimmermann M, Niggli F, Ludwig WD, Riehm H, Welte K, Schrappe M.
75. *Blood*. 2009 Dec 10;114(25):5136-45. doi: 10.1182/blood-2009-08-231217. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, Ferrando A, Fielding AK, Goldstone AH, Ketterling RP, Litzow MR, Luger SM, McMillan AK, Mansour MR, Rowe JM, Tallman MS, Lazarus HM.

76. Bishop JF, The treatment of acute myeloid leukemia, *Semin Oncol* 24:57-69, 1997
77. Fopp M, Schatzmann E, Fey MF, et al. Randomized trial of post-remission high-dose (HIDAC) versus standard-dose (SDAC) cytosine arabinoside in adult acute myeloid leukemia (AML). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 12:A999, 1993
78. Mayer RJ, Davies RG, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 331:896-903, 1994
79. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96: 4075-83.
80. Bishop IF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87:1710-1717.
81. *Mayo Clin Proc*. 2006 Feb;81(2):247-60. Adult acute myeloid leukemia. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM.
82. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:396-405. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.396. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. Rowe JM.
83. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:1-6. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.1. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? Burnett AK
84. *Haematologica*. 2008 Apr;93(4):594-600. doi: 10.3324/haematol.12304. Epub 2008 Mar 5. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. Pulte D, Gondos A, Brenner H.
85. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):799-805. Epub 2007 Apr 5. Acute myeloid leukemia with the 8q22;21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts. Peterson LF, Boyapati A, Ahn EY, Biggs JR, Okumura AJ, Lo MC, Yan M, Zhang DE.
86. *Am J Clin Pathol*. 2007 Oct;128(4):550-7. Immunophenotypic profile predictive of KIT activating mutations in AML1-ETO leukemia. De J, Zanjani R, Hibbard M, Davis BH.
87. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. Susanne Schnittger, Tobias M. Kohl, Torsten Haferlach, Wolfgang Kern, Wolfgang Hiddemann, Karsten Spiekermann, and Claudia Scho.
88. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3147-56. doi: 10.1182/blood-2010-05-260117. Epub 2010 Jun 17. How I treat acute myeloid leukemia. Rowe JM, Tallman MS.
89. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):487-94. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1820. Epub 2011 Jan 10. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B.
90. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):354-65. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441. Epub 2010 Apr 12. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger

- adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group.
91. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:43-50. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.43. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. Roboz GJ.
 92. Blood. 2013 Jan 3;121(1):26-8. doi: 10.1182/blood-2012-07-444851. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. Löwenberg B.
 93. Leukemia. 2012 May;26(5):861-9. doi: 10.1038/leu.2011.317. Epub 2011 Nov 25. How to manage high-risk acute myeloid leukemia. Estey EH.
 94. Tallman MS, Nabhan Ch, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. Blood 2002; 99:759-67.
 95. Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. Leukemia. 2003;17:1454-63.
 96. Sanz MA, Martín G, Lo Coco F. Choice of chemotherapy in induction, consolidation and maintenance in acute promyelocytic leukemia. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2003; 16: 433-51.
 97. Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999;94:3015-3021.
 98. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 1997;337:1021-1028.
 99. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Blood. 1997;90:1014-1021
 100. Asou N, Adachi K, Tamura J, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol. 1998;16:78-85.
 101. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH, on behalf of the MRC Adult Leukemia Working Party: Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the randomized MRC trial. Blood. 1999;93:4131-4143.
 102. Fenaux P, Chastang C, Sanz MA, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999;94:1192-1200.
 103. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly

- diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000;14:1362-70.
104. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247-1253.
 105. Sanz M, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004 ; 103:1237-43.
 106. Lo Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-Line Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with AIDA Induction Followed by Risk-Adapted Consolidation: Results of the AIDA-2000 Trial of the Italian GIMEMA Group. *Blood* 2004; 104 (suppl 1): 392 (abstract)..
 107. Grimwade D, Gorman P, Duprez E, et al. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1997;90:4876-4885
 108. van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert J, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999; 13, 1901-1928.
 109. Falini B, Flenghi M, Lo Coco F. et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood* 1997; 90:4046-4063.
 110. Gomis F, Sanz J, Sempere A, Plumé G, Senent ML, Pérez ML, Cervera J, Moscardó F, Bolufer P, Barragán E, Martín G, Sanz MA. Immunofluorescent analysis with the anti-PML monoclonal antibody (PG-M3) for the rapid and accurate genetic diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 687-690.

EDUCACIÓN PARA PACIENTES



Gobierno de Chile
Ministerio de Salud
Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades no Transmisibles
Unidad de Cáncer

AUTO-CUIDADO DURANTE LA QUIMIOTERAPIA

Qué es la Quimioterapia

La quimioterapia es un conjunto o combinación de drogas, que el médico ha seleccionado para su tratamiento y que le serán administradas durante un período de tiempo determinado.

La quimioterapia se puede administrar por diferentes vías, las más frecuentes son:

- **por boca.**
- **por inyección.**
- **por vía endovenosa.**

La quimioterapia actúa eliminando y deteniendo el crecimiento de las células malas o enfermas y además previniendo (evitando) la formación de nuevas células malas o enfermas.

Las drogas usadas en Quimioterapia provocan molestias o efectos no deseados en la mayoría de las personas que la reciben. No tenemos forma de saber si usted las presentará o no. Sin embargo, le rogamos tener presente:

- La mayoría de los efectos molestos son **temporales.**
- Su oncólogo médico y enfermera pueden **ayudarle a prevenir y tratar** estos efectos.

- La Quimioterapia mata las células malignas de su organismo, por lo tanto **pronto se sentirá**

PRECAUCIONES Y CUIDADOS

La quimioterapia actúa sobre la médula ósea, lugar donde se forman los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Si Ud. presenta o se siente:

- más cansado.
- mareado.
- débil.
- con temperatura de 37.5° y más.
- escalofríos, sensación de resfrío.
- dolor o ardor al orinar.
- dolor de garganta, tos.
- moretones en la piel.
- pintas o puntos rojos en la piel.
- sangrado de encías o nariz.

... debe informarle a su médico y a la enfermera de estos problemas, pero mientras asegúrese de:

Evitar:

- lugares concurridos.
- exceso de visitas en su hogar.
- trabajar con objetos cortantes, use rasuradora eléctrica o bien no se afeite.
- ingerir medicamentos sin indicación médica.
- realizar deportes o actividad que requiera gran esfuerzo.
- contacto con personas resfriadas o con infecciones.

Usar mascarilla y controlar la temperatura
axilar 2 veces al día.

Asear prolijamente su boca

Ingerir sólo líquidos y alimentos cocidos.

El tubo digestivo se extiende desde la boca hasta el ano; incluye la garganta, el estómago y los intestinos.

Usted puede presentar:

- I.- dolor y ulceraciones en la boca.
- II.- náuseas y vómitos
- III.- pérdida del apetito.
- IV.- diarrea.
- V.- constipación (estreñimiento)
- VI.- cólico (dolor tipo retortijón)
- VII.- Otros.

I.- La inflamación y ulceración de la boca (estomatitis), puede presentarse después de 1 a 2 semanas de iniciado el tratamiento.

La mucosa de la boca puede volverse roja y dolorosa, pueden aparecer también pequeñas ampollas blancas.

Cuidados:

- 1.- Limpiar sus dientes con cepillo suave o con algodón.

2.- Utilizar agua con sal y agua oxigenada o bicarbonato de sodio para enjuagar su boca.

3.- Mantener una buena higiene bucal es lo más importante.

4.- Comida blanda o suave (fideos, arroz cocido, jaleas, chuflo).

5.- **NO** consuma cigarros ni alcohol.

6.- **EVITAR** alimentos muy condimentados o ácidos.

II.- La náusea y el vómito pueden presentarse pocas horas después de la administración de la quimioterapia, también puede ocurrir varios días después.

Cuidados :

1.- Adoptar posición sentada o semisentada.

2.- Beber pequeños sorbos de líquidos cocidos o agua mineral sin gas (2 - 4 cucharadas soperas cada 30 minutos).

3.- Comer pequeñas cantidades de alimento durante el día (2 cucharadas soperas cada 30 minutos).

4.- Asear su boca frecuentemente.

5.- **NO** coma frituras, chanchito, cecinas ni dulces.

Informe al médico y a la enfermera de esta situación.

III.- Los enfermos tratados con quimioterapia pueden sentir el estómago lleno, o simplemente no tener deseos de comer.

Cuidados:

- 1.- Comer poco, pero varias veces al día, 2 cucharadas soperas cada 30 minutos.
- 2.- Tome complementos alimenticios ricos en proteínas y calorías.
- 3.- Tomar vitaminas, indicadas por su médico.

IV.- La quimioterapia puede hacer que los movimientos del intestino se alteren produciendo evacuaciones flojas o líquidas.

Si este problema aumenta:

- 1.- **NO** coma alimentos con fibras como frutas, verduras crudas o cocidas, cereales y legumbres.
- 2.- Beba líquidos cocidos en forma abundante: 2 cucharadas soperas cada 30 minutos, chufño, jaleas, agua mineral sin gas, agua de arroz, canela.
- 3.- Lave siempre su boca frecuentemente.
- 4.- Lave sus manos antes de comer, beber y después de ir al baño.

V.- Ciertos productos usados en la quimioterapia y algunos otros que se emplean para aliviar el dolor pueden ocasionar estreñimiento.

Si sufre de estreñimiento infórmele al médico y a la enfermera.

Cuidados:

- 1.- Comer alimentos ricos en fibras, frutas, verduras crudas o cocidas, cereales y legumbres.
- 2.- Beber líquidos abundantes (2 litros), especialmente 1 vaso de jugo en ayunas.

VI.- Otros efectos de la quimioterapia:

A) Caída del cabello

Algunos medicamentos pueden afectar a los folículos pilosos (lugar donde nace y crece el pelo), y usted puede perder parte o la totalidad del pelo mientras se encuentra recibiendo quimioterapia.

Todos son temporales, mientras esto pasa, podría:

- usar una peluca, pañuelo o sombrero.
- es conveniente lavar su cabello con shampoo suave 1 vez a la semana con agua tibia y secarlo sólo con toalla, empapando.
- peinar su cabello con los dedos o peinetas de dientes anchos.

B.- Los cambios en la piel y uñas son transitorios.

Cuide su piel:

- lavese con jabón de glicerina, squee prolíjamente con toalla suave, empapando.

- aplique crema humectante o hidratante suavemente en todo su cuerpo.
- protéjase siempre de los rayos solares.
- Evite cortes, golpes y rasguños.

C.- Los cambios en el color de la orina son transitorios (con algunos medicamentos la orina puede tomar color rojo, amarillento, azulina o violeta).

Esto no es grave, la orina toma el color de alguna de las drogas que se le han administrado. Puede ser útil consumir abundantes líquidos.

Cuide sus venas en especial en las zonas de punción de la quimioterapia.

- coloque compresas tibias 3 veces al día con agua y bicarbonato de sodio.
- aplique sobre sus venas Voltaren-Feideme-Repariven.
- evite exponerlas al sol, golpes, rasguños y quemaduras.

RECUERDE, su médico y enfermera están aquí para ayudarle, por favor no dude en preguntar y en compartir sus sentimientos y preocupaciones. Comprendemos que en ocasiones no se sienta bien después de la administración de la quimioterapia; entonces, recuerde que abandonar el tratamiento es abandonarse a sí mismo.

La Enfermera es: _____

Auxiliar de enfermería es: _____

Su médico es: _____

atende: _____

La Asistente Social es: _____

atende: _____

La Psicóloga es: _____

atende: _____

Su Terapeuta es: _____

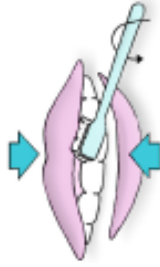
atende: _____



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
UNIDAD DE CÁNCER

AUTOCUIDADO DE LA BOCA

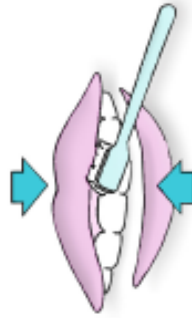
Diariamente, escobille suavemente sus encías y dientes con un cepillo muy blando...



Repita lo mismo por la cara interna de encías y dientes. Si tiene dientes postizos o prótesis, lávelos con cepillo,



... pero igual, pase suavemente el cepillo blando por las encías.



Introduzca el dedo o palo de helado con el algodón mojado por la comisura de los labios.



Si no es posible hacerlo con cepillo, hágallo con un palo de helado...
... o bien, con un dedo envuelto en algodón.



1.-Hágalo en los dientes y encías de la mandíbula de arriba, haciendo un semicírculo.



2.- ... luego, haga lo mismo en la mandíbula de abajo.



3.- Limpie suavemente la lengua (de atrás hacia adelante).

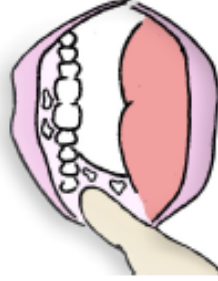


4.- Termine, colocando 3 a 5 gotas de Vaselina líquida o Miel de Borax en el

De ser posible, repítalo 5 a 6 veces al día. Si el enfermo puede hacerlo solo, facilite los elementos para que limpie su boca:

Si han aparecido:

- a) pequeños puntos o placas blancas,
- b) partes enrojecidas o dolorosas,



...
agregue en uno de los aseos y siempre en 1/2 taza de agua tibia:

1º Aseo: Una cucharada sopera de agua oxigenada de 10 volúmenes.

2º Aseo: Una cucharada chica de sal.

3º Aseo: Una cucharada chica de bicarbonato de sodio. y así alterne cada vez.



Gobierno de Chile
Ministerio de Salud
Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades no Transmisibles
Unidad de Cáncer

INFORMACION PARA EL AUTO-CUIDADO DURANTE LA RADIOTERAPIA

Qué es la Radioterapia

Es un tratamiento con haces de fuentes radioactivas para destruir las células de un tumor maligno.

Hay varios tipos de Radioterapia externa o teleterapia interna o braquiterapia.

Cómo se realiza el tratamiento

El tratamiento con teleterapia tiene varias etapas, planificación, dosimetría y tratamiento propiamente tal.

La braquiterapia consiste en ubicar pequeñas fuentes radioactivas al interior de una cavidad en contacto con el tumor.

Efectos de la Radioterapia

La radiación queda sólo en la persona que está recibiendo el tratamiento, no tiene efecto en otras personas, puede compartir libremente con sus familiares.

Recomendaciones Generales

- Asista siempre acompañada/o.
- El tratamiento se realiza en varias sesiones, su radioterapeuta le explicará cuántas le corresponden a usted.
- Cada sesión dura un corto tiempo, sólo minutos.
- Haga su vida lo más grata posible.
- Use siempre un sombrero o pañuelo para protegerse del sol.

Cuidados durante el tratamiento

La radioterapia puede provocar molestias leves a severas, en su mayoría transitorias.

Cuidados de la Piel

Los cuidados pueden variar, según la zona a irradiar.

Cuidados Generales

- Lávese la piel con agua tibia, de preferencia ducha o por partes. Nunca en tina.
- Puede usar jabón de glicerina.
- No refríeque la zona en tratamiento.
- Puede lubricarla diariamente con vaselina líquida. Puede que el médico le indique alguna crema.
- No use colonias, desodorantes, cremas con mentol en la zona irradiada.
- Evite las exposiciones solar cobertores eléctricos, compresas calientes, tibias o heladas en la zona en tratamiento.
- No permanezca junto a estufas o fuentes transitorias de aire acondicionado.
- Prefiera ropa de algodón y holgada (suelta).
- Ante cualquier irritación consulte a su radioterapeuta y enfermera.

Si la Radioterapia es de cabeza y cuello:

- Previo al inicio del tratamiento debe revisar su dentadura con el odontólogo.
- Es probable que disminuya su olfato y también el gusto... Puede disminuir también la saliva.
- Es recomendable consumir abundantes líquidos cocidos diariamente.
- Mantener un buen aseo de la boca.
- Preferir alimentos blandos, cocidos y sin alifios.

Si la zona a irradiar es el cráneo:

- es recomendable usar el pelo corto y lavar el cabello con un shampoo suave.
- Use siempre un sombrero o pañuelo para protegerse del sol.

Si la zona a irradiar es el tórax:

- no rasurar axilas.
- Ponga especial cuidado en el aseo de los pliegues.
- No use desodorantes y colonias.
- Prefiera la ropa de algodón.
- Puede presentar náuseas, vómitos y sensación de acidez:
 - es recomendable comer lentamente.
 - Comer y beber en pequeñas cantidades pero frecuentes (cada 2 horas).
 - Prefiera alimentos y líquidos fríos y sin olor.
- Su radioterapeuta puede indicarle algún medicamento para controlarlos.

Si la zona a irradiar es el abdomen y pelvis:

- Tome especial precaución con el aseo de la zona genital y anal.
- Use ropa interior de algodón.
- Puede presentar diarrea, por ello consume alimentos cocidos:
 - Su radioterapeuta puede indicarle algún medicamento para controlarla.



La Enfermera es: _____

Auxiliar de enfermería es: _____

Su médico es: _____

atiende: _____

La Asistente Social es: _____

atiende: _____

La Psicóloga es: _____

atiende: _____

Su Terapeuta es: _____

atiende: _____