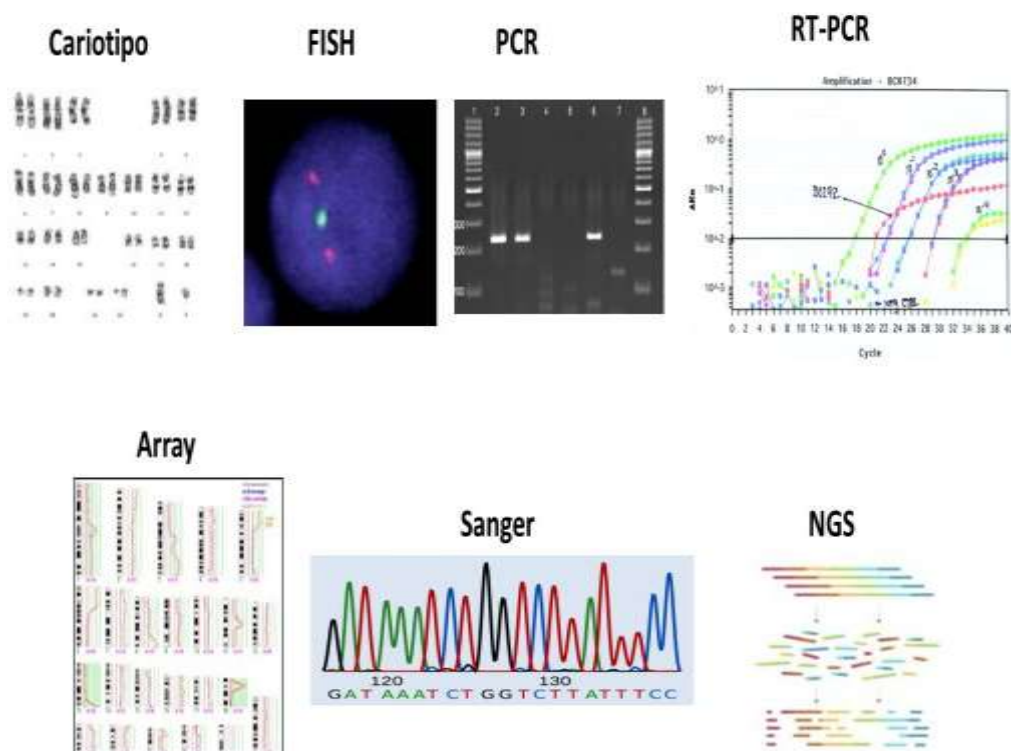


Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN EN ENFERMEDADES ONCO-HEMATOLÓGICAS, SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA MEDULAR E INMUNODEFICIENCIAS

UNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS – HEMATOLOGÍA CLÍNICA



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
<ul style="list-style-type: none"> Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos – Hematología Clínica 	<ul style="list-style-type: none"> Unidad de Atención Integral Especializada. Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores hematopoyéticos Unidad de Gestión de la Calidad. 	<p>Dra. Elizabeth Zulema Tomás Gonzáles de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.</p>

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco- Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

Índice

I.	Finalidad.....	4
II.	Objetivo	4
III.	Ámbito de Aplicación.....	4
IV.	Diagnóstico y Tratamiento Enfermedades Onco- Hematológicas, Insuficiencias Medulares e inmunodeficiencias	5
4.1.	Nombre y Código.....	5
V.	Consideraciones Generales	5
5.1.	Definición	5
5.2.	Etiología	6
5.3.	Fisiopatología	7
5.4.	Aspectos Epidemiológicos.....	8
5.5.	Factores de Riesgo Asociado	8
5.5.1.	Medio Ambiente	8
5.5.2.	Estilos de Vida.....	9
5.5.3.	Factores Hereditarios	9
VI.	Consideraciones Específicas	9
6.1.	Cuadro Clínico:	9
6.1.1.	Signos y síntomas	9
6.1.2.	Interacción Cronológica.....	10
6.1.3.	Gráficos diagramas o fotografías.....	10
6.2.	Diagnóstico	12
6.2.1.	Criterios de Diagnóstico.....	12
6.2.2.	Diagnóstico diferencial.....	12
6.3.	Exámenes Auxiliares.....	13
6.3.1.	De Patología Clínica	13
6.3.2.	De imágenes.....	13
6.3.3.	De exámenes especiales complementarios.....	14
6.4.	Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva.....	16
6.4.1.	Medidas generales y preventivas.....	17

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

6.4.2. Terapéutica	18
6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	18
6.4.4. Signos de alarma	19
6.4.5. Criterios de Alta.....	19
6.4.6. Pronóstico	19
6.5. Complicaciones	19
6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	20
6.7. Fluxograma:.....	21
VII. Anexos.....	23
VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía.....	27

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco- Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

I. Finalidad

La Finalidad de la presente guía es contribuir con generar una información concisa y basada en la evidencia para lograr implementar un conjunto de intervenciones costo-efectivas que contribuyan al Diagnóstico y la atención integral de salud de los pacientes pediátricos con enfermedades Onco-hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e inmunodeficiencias, que acuden al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Esta información es importante porque puede ayudar a definir la línea de tratamiento más efectiva para el paciente.

II. Objetivo

- Uniformizar los criterios de soporte al diagnóstico de los pacientes con el diagnóstico de Leucemias, Síndromes de Insuficiencia Medular e inmunodeficiencias, para su aplicación en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja y otras entidades prestadoras de salud, lo que contribuirá a poder tomar una mejor decisión terapéutica.
- Establecer el conjunto de prestaciones de salud que deben brindarse a los pacientes con el diagnóstico de enfermedades onco-hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e inmunodeficiencias, facilitando la implementación de las acciones de atención integral de salud de todas las personas.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, establecimiento de salud altamente especializado del Ministerio de Salud, categoría III-2 y está dirigida para el personal médico especialista en Hematología, Genética, Pediatría y otros.

Puede ser utilizada por los Establecimientos de Salud e Institutos Especializados Pediátricos del Ministerio de Salud con capacidad resolutive, recurso humano y equipamiento necesario para el tratamiento clínico de pacientes con el diagnóstico de enfermedades onco-hematológicas. Pero, también puede ser solicitado por Centros

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias hospitalarios en la etapa de estudio de las enfermedades oncohematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e inmunodeficiencias.

IV. Diagnóstico y Tratamiento Enfermedades Onco- Hematológicas, Insuficiencias Medulares e Inmunodeficiencias.

4.1. Nombre y Código

Se encuentra en la X Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10, en el capítulo II y III. Al tratarse de una sofisticada prueba diagnóstica, su aplicación permite distinguir entre diferentes enfermedades que de otra manera sería imposible su distinción, es por esto que se considera en el Diagnóstico por CIE una codificación de amplio margen.

- Tumores malignos (declarados o presuntos como primarios) del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines CIE-10: C81-C96
- Síndrome Mielodisplásico CIE-10: D46.0 –D46.9
- Anemias Aplásica o Aplástica y otras anemias CIE-10: D60, D61, D64
- Anemia Aplásica constitucional CIE 10: D61.0
- Inmunodeficiencias Primarias CIE-10: D80 - D89
- Agranulocitosis CIE-10: D70

V. Consideraciones Generales

5.1. Definición

Las neoplasias hematológicas forman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. (1)

Las neoplasias hematológicas se pueden clasificar:

- En función del curso clínico: Leucemias agudas y crónicas

-En función del linaje celular afectado:

- Linaje linfoide: B o T
- Linaje mieloide:
 - Neoplasias mieloproliferativas: alteraciones cuantitativas.
 - Síndromes mielodisplásicos: alteraciones cualitativas.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Leucemias mieloides agudas (o leucemias agudas no linfoblásticas).

En función del foco primario de alteración:

- Leucemia: que se originan en la médula ósea, dispersándose desde ahí al torrente sanguíneo.
- Linfoma: que se originan en los nódulos linfáticos invadiendo desde ahí la médula ósea y la sangre.

Las leucemias son un grupo de trastornos hematológicos que pertenecen a las neoplasias hematológicas, caracterizados por la proliferación disfuncional y el desarrollo de leucocitos, clásicamente resultando en un elevado número de células del linaje afectado en la sangre circulante.(1,2)

Con el advenimiento en los últimos años de las técnicas moleculares provocó un cambio en la clasificación para las Leucemias Linfoblásticas y Mieloides según la OMS, donde la Citogenética junto con la Biología Molecular logran ser integradas con las técnicas clásicas usadas en Hematopatología para el diagnóstico, manejo, pronóstico e implementación de terapias targets en las Leucemias. (Ver Tabla N°1 y Tabla N°2)(3)

Los síndromes de Falla medular hereditarios son un grupo específico de enfermedades genéticas heterogéneas por mutaciones de la línea germinal, cuyo cuadro clínico inicia con la deficiencia de un solo linaje hematológico (anemia, plaquetopenia y leucopenia) o inmunodeficiencia o síndrome mielodisplásico y cuyo fenotipo final será la presencia de pancitopenia en sangre periférica acompañada de hipocelularidad en médula ósea, la cual es reemplazada por grasa en ausencia de procesos clonales malignos. Además, estas enfermedades suelen estar asociadas con malformaciones congénitas y un mayor riesgo de cáncer, tanto de tumores sólidos como de leucemias. (4–6). El hallazgo de patrones moleculares que indiquen una posible tendencia a desarrollar enfermedades neoplásicas de la médula ósea condiciona en muchos casos el tratamiento, así este puede ser orientado a efectuar un trasplante de CPH ante la posibilidad de desarrollo a futuro de una leucemia.

5.2. Etiología

Los síndromes hereditarios de predisposición a enfermedades hematológicas benignas o malignas, se deben a mutaciones de la línea germinal que describen cuadro clínico heterogéneo de enfermedades que por lo general tienen una edad de presentación temprana, mayor severidad, cuadro clínico atípico y con un patrón de herencia observable en las familias afectadas. (7)

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

La célula madre de pacientes con o sin predisposición a enfermedades oncohematológicas adquieren mutaciones en sus genes denominadas “mutaciones somáticas” debido a que estas son mutaciones adquiridas de novo o por exposición a carcinógenos. En la Figura 1 se describe como las mutaciones somáticas en Leucemias Linfoblásticas tipo B están presentes en los fenómenos de iniciación, generación del daño, detención de la diferenciación y eventos cooperantes de la Leucemogénesis; asimismo en la selección y supervivencia de la clona tumoral e inclusive podrían conferir resistencia al tratamiento. (8)

Los síndromes de falla medular hereditarios, se debe a mutaciones de la línea germinal en genes implicados en las vías biológicas fundamentales: la reparación del ADN, la estabilidad genómica, la vía del ciclo celular, mantenimiento de los telómeros y biogénesis de ribosomas. En la Figura 1, se aprecia la interrelación molecular entre proteínas de los genes mencionados anteriormente. (9)

Los síndromes de falla medular hereditarios son generalmente trastornos autosómicos recesivos, pero se han descrito algunas pocas enfermedades con herencia autosómica dominante y ligada al cromosoma X, el tratamiento de preferencia es trasplante.

5.3. Fisiopatología

Durante el proceso de hematopoyesis las células madre hematopoyéticas dan origen a los precursores linfoides (PL) que a su vez dan paso a una expansión de células inmaduras (blastos) para una final diferenciación en linajes maduros. En el caso de la leucemogénesis algunas células con poco grado de diferenciación (CMH) acumulan mutaciones que generan alteraciones en el ciclo y en el desarrollo celular. Estas células iniciadoras de la leucemia son denominadas células madre leucemogénicas (CML) debido a que producen una descendencia que se caracteriza por una proliferación anormal y un reclutamiento en estadios tempranos de maduración. (10) (Ver Figura 2)

La leucemia se produce debido a la transformación maligna de células madre hematopoyéticas pluripotentes (puede dar lugar a precursores tanto mieloides como linfoides). En las leucemias agudas, estas células malignas son generalmente leucocitos anormales (blastos) inmaduros, poco diferenciados que pueden ser linfoblastos o mieloblastos. Estos blastos pueden experimentar expansión y proliferación clonal, lo que lleva al reemplazo y la interferencia del desarrollo y la función de los productos sanguíneos normales con células malignas, lo que da lugar a síntomas clínicos. (2)

En los síndromes de falla medular hereditarios, la etiopatogenia que se postula es que intervienen alteraciones genéticas de las células madre hematopoyéticas, fenómenos de

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias autoinmunidad o cascadas que regulan el sobrecrecimiento y por tanto alteran la regulación del organismo para luchar contra células cancerígenas. (5)

5.4. Aspectos Epidemiológicos

Según GLOBOCAN, la leucemia fue el decimoquinto cáncer más comúnmente diagnosticado y onceava causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo en 2018, representando 437,033 incidentes casos de cáncer y 309,006 muertes por cáncer. (11)

En el 2018, la tasa de incidencia para los hombres fue de 6,1 por 100.000 en comparación con 4,3 por 100.000 para las mujeres. La Mortalidad también fue mayor en los hombres (4,2 por 100.000) que en mujeres (2,8 por 100.000). (11)

La distribución por edades de la leucemia crónica es generalmente unimodal, con tasas de incidencia que tienden a aumentar con la edad. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), que son enfermedades importantes en la infancia, por lo tanto, tienen distribuciones de edad bimodales. (11)

Los Síndromes de fallas medular hereditarios de la médula ósea representa del 10% al 30% de las Anemias Aplásicas, son aproximadamente 65 casos al año por cada millón de recién nacidos y su tratamiento definitivo es el Trasplante de progenitores hematopoyéticos. (6)

5.5. Factores de Riesgo Asociado

5.5.1. Medio Ambiente

- La exposición a la radiación ionizante se asocia con un mayor riesgo de múltiples subtipos de Leucemia.
- La exposición al benceno, formaldehído son factores de riesgo de Leucemia, en particular LMA.
- La exposición previa a quimioterapia, especialmente agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa, aumenta el riesgo de Leucemia aguda en el futuro.
- Las infecciones virales (p. Ej., Virus de leucemia de células T humanas, virus de Epstein Barr).

5.5.2. Estilos de Vida

- Ocupaciones con exposiciones a carcinógenos: ejemplo: técnicos de radiología.
- Alcoholismo.
- Tabaquismo.

5.5.3. Factores Hereditarios

- **Enfermedades genéticas:**
 - **Alteraciones cromosómicas:**
 - ✓ Síndrome de Down
 - ✓ Síndrome de Klinefelter
 - **Síndromes genéticos:**
 - ✓ Síndromes hereditarios asociados a Leucemias.
 - ✓ Síndromes de Falla Medular.
 - ✓ Síndromes asociados a inestabilidad cromosómica.
 - ✓ Inmunodeficiencias primarias (IPD).
- Un antecedente de cualquier neoplasia hematológica es un factor de riesgo para desarrollar posteriormente otro subtipo de leucemia.

VI. Consideraciones Específicas

6.1. Cuadro Clínico:

6.1.1. Signos y síntomas

La leucemia aguda tiende a presentarse de manera inespecífica, aunque las características de presentación más comunes incluyen fiebre, letargo y sangrado. La hepatoesplenomegalia, adenopatías y los síntomas musculoesqueléticos (especialmente en la columna vertebral y los huesos largos) también pueden ser pistas para el diagnóstico. También pueden tener síntomas relacionados con la anemia, como dificultad para respirar, o síntomas relacionados con la trombocitopenia, como hematomas excesivos o ciclos menstruales abundantes, o cuadros concomitantes relacionados con las neutropenias como las infecciones.

Los síndromes de Falla Medular son enfermedades muy heterogéneas, ameritando al diagnóstico evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas para el despistaje de

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias malformaciones y en los controles se realizarán las evaluaciones para la búsqueda de comorbilidades asociadas.

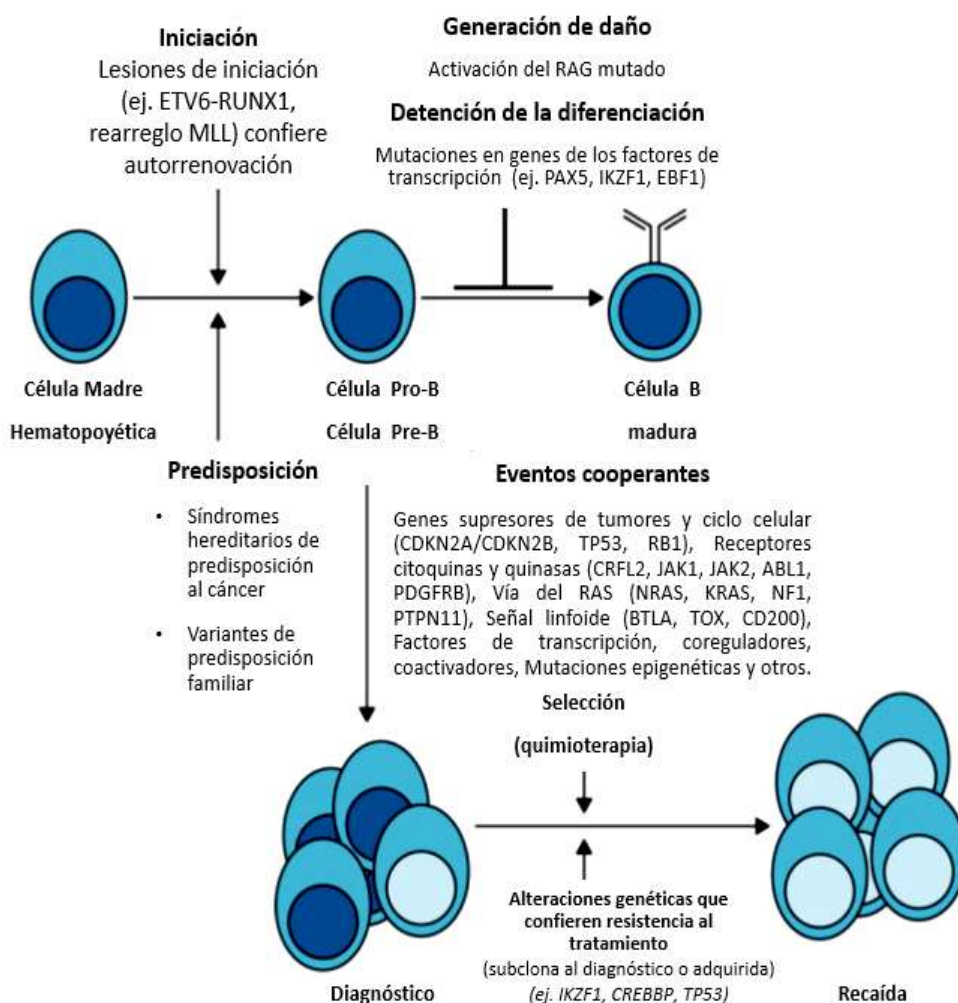
6.1.2. Interacción Cronológica

Cualquier persona puede padecer de Leucemia en las diferentes etapas de vida. No hay un orden cronológico de signos y síntomas y aparición de la enfermedad

De acuerdo a la edad en los síndromes de Falla Medular es necesario realizar evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas en búsqueda y manejo de comorbilidades asociadas. .

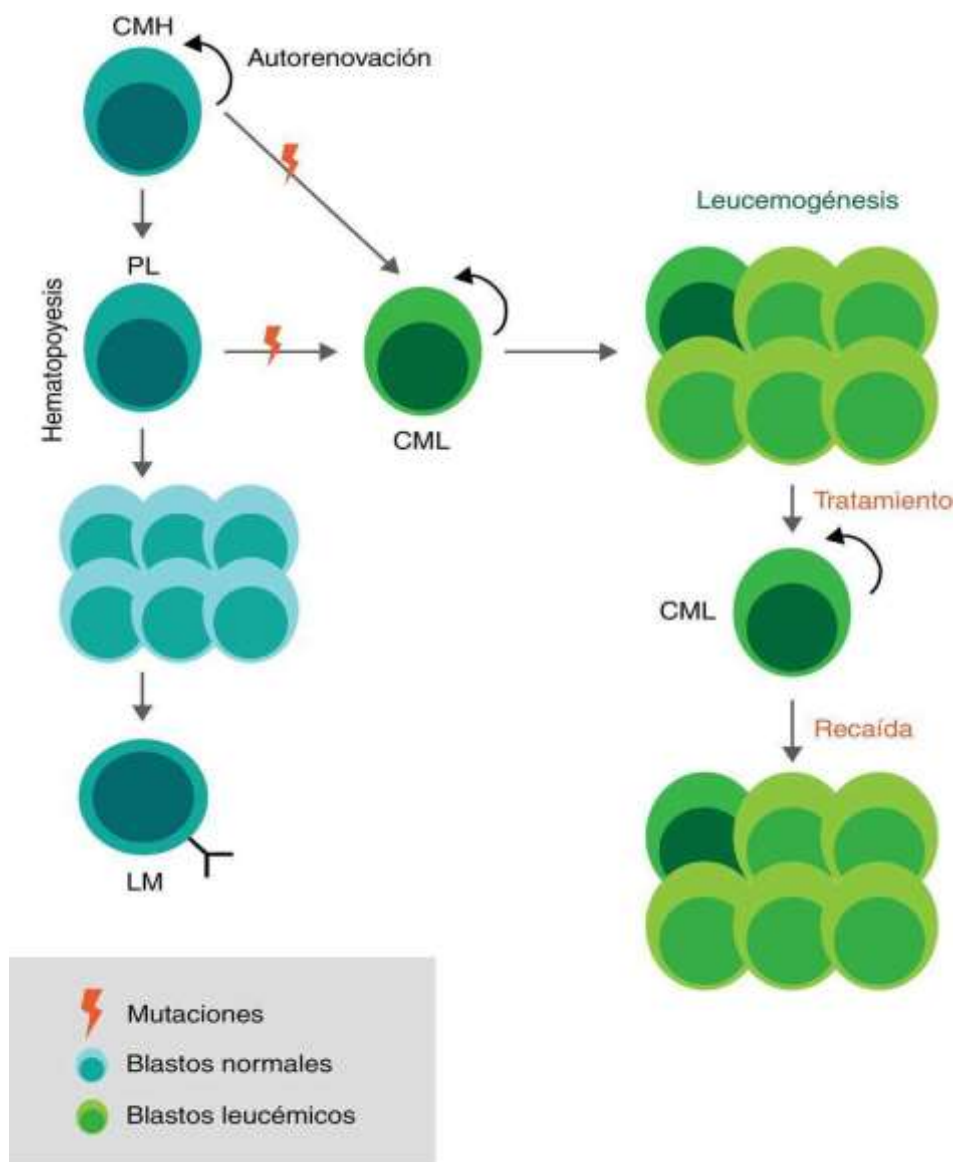
6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

Figura 1. Esquema de patogénesis genética de LLA-B en el momento del diagnóstico y la recaída.



Fuente: Adaptado y traducido de "Acute lymphoblastic leukaemia" por Inaba et al, Lancet, Vol 381, p. 23. Año 2013. (8)

Figura 2. Hematopoyesis y leucemogénesis de la LLA



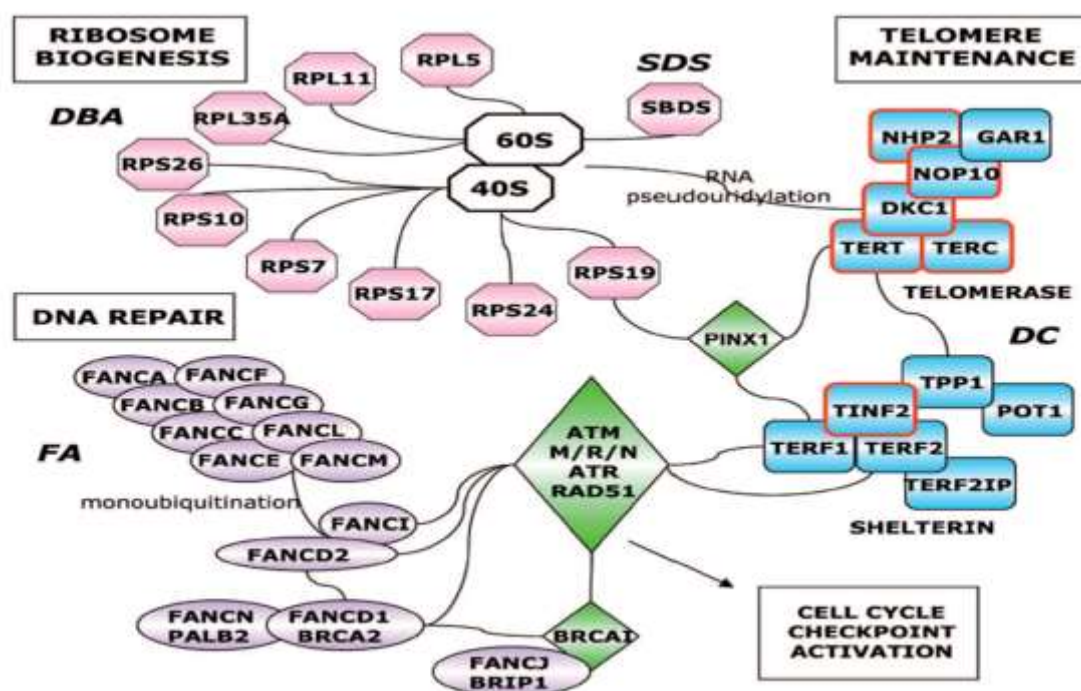
Rev Colomb Cancerol. 2017;21:212-24

Durante el proceso de hematopoyesis las células madre hematopoyéticas (CMH) dan origen a los precursores linfoides (PL) que a su vez dan paso a una expansión de células inmaduras (blastos) para una final diferenciación en linfocitos maduros. En el caso de la leucemogénesis algunas células con poco grado de diferenciación (CMH) acumulan mutaciones que generan alteraciones en el ciclo y en el desarrollo celular. Estas células iniciadoras de la leucemia son denominadas células madre leucemogénicas (CML) debido a que producen una descendencia que se caracteriza por una proliferación anormal y un reclutamiento en estadios tempranos de maduración. Las CML se mantienen gracias a sus características de células madre (autorrenovación y quiescencia) y son las responsables de las recaídas en los pacientes tras los tratamientos. Glosario: CMH: Célula madre hematopoyética CML: Célula madre leucemogénica PL: Precursor linfoide, LM: Linfocito maduro.

Fuente: “La leucemia linfoblástica aguda y modelos animales alternativos para su estudio en Colombia” por Gacha Garay et al, Rev Colomb Cancerol, Vol 21, p.216. Año 2017.(10)

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

Figura Nº 3 Genes interconectados que provocan los síndromes de Falla Medular primaria.



Fuente: "Inherited bone marrow failure syndromes" por Dokal et al, *Haematologica*, Vol 95, p.1238. Año 2010.(9)

6.2. Diagnóstico

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Según el tipo de Leucemia específica se necesitan múltiples pruebas de laboratorio (frotis del aspirado medular, citometría de flujo), patología (biopsia de hueso con inmunohistoquímica) y genética (exámenes citogenéticos y exámenes de genética molecular) para confirmar su diagnóstico y, posteriormente, para estadificar la enfermedad.

Debido a que las manifestaciones clínicas son comunes en los Síndromes de Falla Medular de causa genética, los métodos diagnósticos (pruebas citogenéticas y de biología molecular) que demuestren su fisiopatología o que hallen la mutación causal en línea germinal son de importancia vital.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Incremento de hematogonias en niños menores.
- Infiltración por otras neoplasias, por ejemplo: neuroblastomas.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Malformaciones congénitas: Asociación VACTERL, Asociación VACTERL-H, Síndrome de Dubowitz, Síndrome Rothmund-Thomson, Síndromes polimalformativos

6.3. Exámenes Auxiliares

6.3.1. De Patología Clínica

Según criterio de hematólogo:

- Hemograma (porcentaje de blastos en sangre periférica), frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos, hemoglobina fetal.
- Pruebas de Coagulación: estudio completo de coagulación (Tiempo de Protrombina, Tiempo de Trombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial, Fibrinógeno, Dímero D)
- Bioquímica: Glucosa, LDH, electrolitos, ácido úrico, calcio, fósforo, de función renal y hepática, determinación de vitamina B12, ácido fólico, perfil de hierro (ferritina, sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina)
- Examen de LCR.
- Serología vírica.
- Cultivo de localizaciones infecciosas.
- Estudios específicos (a nivel de médula ósea y/o sangre periférica):
 - Estudio morfológico del aspirado medular.
 - Citoquímica
 - Estudio inmunofenotipo.
 - Citometría de flujo para posibilidad de índice de ADN
- Genotipado HLA del paciente y sus familiares de primer grado, si se planteara el trasplante progenitores hematopoyéticos.
- Otros exámenes a criterio del médico tratante y/o médico genetista.

6.3.2. De imágenes

- Radiografía de tórax
- Radiografía de columna completa al diagnóstico para descartar malformaciones.
- Radiografía de ambas extremidades al diagnóstico para descartar malformaciones.
- Ecografía abdominal, renal y pélvica para descartar malformaciones.
- Ecocardiografía basal y para descartar malformaciones.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Tomografía o Resonancia magnética de otras regiones corporales, cuando presente malformaciones o síntomas asociados. Valorar resonancia para evitar radiación.

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

De Genética

- Cariotipo en sangre periférica (CPMS: 88292) y/o Cariotipo en Médula ósea (CPMS: 88293): evaluamos anormalidades cromosómicas de implicancias terapéuticas y pronósticas. (12,13)

La presencia de la monosomía 7 o deleciones 7q o cariotipo complejo en pacientes con síndromes de Fallo Medular que implican un alto riesgo de transformación a SMD o Leucemia aguda.

- Fragilidad cromosómica en sangre periférica y/o médula ósea (CPMS: 88249.0): ante la sospecha de Anemia Fanconi.
- Fragilidad cromosómica en fibroblastos: ante la sospecha de Anemia de Fanconi mosaico o paciente politransfundido.
- PCR convencional (RT-PCR) genes de fusión en LLA y LMA:

Se debe solicitar las siguientes pruebas genéticas mediante RT-PCR en un paciente con LLA:

- Detección molecular del Gen de Fusión *BCR-ABL p210*
- Detección molecular del Gen de Fusión *BCR-ABL p190*
- Detección molecular del Gen de Fusión *E2A-PBX1*
- Detección molecular del Gen de Fusión *MLL-AF4*
- Detección molecular del Gen de Fusión *TEL-AML1*

Se debe solicitar las siguientes pruebas genéticas mediante RT-PCR en un paciente con LMA:

- Detección molecular del Gen de Fusión *AML1-ETO*.
- Detección molecular del Gen de Fusión *PML-RARa (bcr1 / bcr2 / bcr3)*.
- Detección molecular del Gen de Fusión *CBFB-MYH11*.
- Mutación *NPM1* tipo A.
- Mutación *FLT3-ITD*.
- PCR real time: técnica permite monitorizar el número de copias de algunas fusiones génicas de interés, se pueden solicitar los siguientes genes de fusión.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *BCR-ABL p190*
- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *BCR-ABL p210*
- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *AML1-ETO*
- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *PML-RARa (bcr1)*
- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *PML-RARa (bcr2)*
- Cuantificación molecular del Gen de Fusión *PML-RARa (bcr3)*

- Panel Customizado de Secuenciamiento de Nueva Generación (NGS) para la Detección de Mutaciones Somáticas Relacionadas a Leucemias (CPMS: 81479.12):
Panel de genes diseñado para detectar alteraciones genómicas accionables, es decir aquellas que nos permitirán decisiones terapéuticas (por ejemplo: trasplante de progenitores hematopoyéticos), dar un pronóstico, o incluso predecir recaídas de enfermedad.
 - Se solicitará a todo paciente con el diagnóstico de Leucemia o Neoplasia Hematológica independiente de la edad de presentación. También deberá realizarse la misma prueba en lo donantes para descartar que sean portadores o enfermos (de confirmarse el VUS o la variante patogénica en ellos definirá opciones terapéuticas).

- Panel Customizado de Secuenciamiento de Nueva Generación (NGS) para la Detección de Mutaciones Germinales Relacionadas a Leucemias (CPMS: 81479.11):
 - Se solicitará a todo paciente con el diagnóstico de Leucemia o Neoplasia Hematológica o Síndrome de Falla Medular independiente de la edad de presentación. También deberá realizarse la misma prueba en lo donantes para descartar que sean portadores o enfermos (de confirmarse el VUS o la variante patogénica en ellos definirá opciones terapéuticas).

- Panel Molecular para Síndromes de Falla Medular, en Línea germinal (CPMS: 81479.02)
 - Se solicitará a todo paciente con Anemia Aplásica, Síndrome Mielodisplásicos o fenotipo sugerente de un síndrome de Falla Medular. También deberá realizarse la misma prueba en los donantes para descartar que sean portadores o enfermos, de confirmarse el VUS o la variante patogénica definirá opciones terapéuticas.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Análisis de grandes rearrreglos de los genes asociados a los Síndromes de Falla Medular.(14)
 - Se solicitará a todo paciente con Anemia Aplásica primaria o fenotipo sugerente de síndrome de Falla Medular cuyo resultado del Panel Molecular sea negativo.
- FISH o MLPA en Leucemias: amplificación del cromosoma 21 o deleciones IKZF2, rearrreglos cromosómicos en CRLF y MLL(KMT2A).
- FISH o CGH en Síndromes de Falla Medular para la detección de amplificación del 3q, ganancias 1q, predictores de transformación a SMD o Leucemia aguda.(15)
- Mutaciones en RUNX1 en Síndromes de Falla Medular: predictor de transformación a SMD o Leucemia aguda. (16)

6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

Los establecimientos de Salud a partir de nivel III-1 cuentan con Hematólogos para el diagnóstico clínico de enfermedades oncohematológicas, los equipos básicos de atención recomendados son:

- Especialidad de Hematología.
- Especialidad de Genética.
- Especialidad de Oncología.
- Nutricionista.
- Fisioterapeuta.
- Especialidad de Infectología.
- Profesional de salud mental: Psiquiatra, Psicólogo.

Los establecimientos de Salud a partir del III-2 cuentan con Genetistas con el entrenamiento para el diagnóstico genético de enfermedades oncohematológicas.

El equipo tratante puede cambiar de acuerdo a las comorbilidades de los pacientes de patologías hereditarias, debido a las malformaciones congénitas y a las susceptibilidades a cuadros hematológicos severos y de cáncer.

Los especialistas que integren el equipo de atención pueden ser algunos o todos estos profesionales y otros, según sea necesario:

- Especialidad de Hematología.
- Especialidad de Genética.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- Profesional de salud mental: Psiquiatra, Psicólogo
- Especialidad de Traumatología y Ortopedia
- Especialidad de Endocrinología.
- Especialidad de Otorrinolaringología
- Especialidad de Oftalmología.
- Especialidad de Cardiología
- Dentista especializado en Ortodoncia.
- Especialidad de Medicina Física y Rehabilitación
- Especialidad de Ginecología y Obstetricia
- Especialidad de Nefrología
- Especialidad de Imagenología
- Especialidad de Gastroenterología
- Especialidad de Urología
- Especialidad de Dermatología
- Especialidad de Oncología
- Especialidad de Cirugía Pediátrica

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Los pacientes con enfermedades onco-hematológicas deben ser referidos a la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos -**Hematología Clínica** y Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos - **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos** para iniciar el tratamiento.

Las medidas preventivas recomendadas son:

- **Transfusiones de sangre.** Los hemoderivados deben ser seguros contra citomegalovirus (CMV) e irradiados. Para reducir las posibilidades de sensibilización, los miembros de la familia no deben actuar como donantes de sangre. Una vez que una persona requiere transfusiones, debe ser remitida para un trasplante.
- **Carcinógenos:** Deben limitar su exposición al sol y usar protector solar para reducir el riesgo de cáncer de la piel. Evitar el uso de enjuagatorios bucales con alcohol. Evitar exposición a pesticidas, gasolina. Evitar el tabaquismo y el alcoholismo.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

- **Evitar las prácticas sexuales inseguras** que aumentan el riesgo de malignidad asociada al VPH.
- **Los estudios radiográficos con fines de vigilancia deben reducirse al mínimo en pacientes con Síndrome de Li Fraumeni en ausencia de indicaciones clínicas.**

6.4.2. Terapéutica

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas deben ser referidos a la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (SUAIEPTPH-Hematología y SUAIEPTPH-TPH) para iniciar el tratamiento. La terapia varía significativamente según el subtipo de leucemia y estratificación de la misma.

Puede incluir estrategias a corto y largo plazo:

- **A corto plazo:** para monitorear la enfermedad y controlar los síntomas, según patología específica.
- **A largo plazo:** para mejorar la calidad de vida y prolongar la vida.

La Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico- Genética brinda el apoyo con el Asesoramiento Genético de todos los casos, esto incluye:

- **Cálculo de riesgo personal, familiar y opciones de reducción de riesgo.**
Según la historia clínica genética, heredograma y resultados de genética molecular.
- **Correlación genotipo –fenotipo**
- **Redacción del plan de trabajo individualizado:**
 - Manejo multidisciplinario de acuerdo a las comorbilidades.
 - Estrategias de prevención del cáncer según enfermedad genética

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Dependiente del tratamiento propuesto y/o comorbilidades presentes.

6.4.4. Signos de alarma

- Síntomas y signos asociados a la identificación temprana de Anemia Aplásica, Mielodisplasias, Inmunodeficiencias y/o enfermedades onco- hematológica.
- Presencia de malformaciones congénitas que incluyan defectos radiales.
- Fenotipo VACTER o VACTERL
- Hemoglobina fetal alta.
- Monosomía del cromosoma 7 en el cariotipo de Medula Ósea.
- Rupturas cromosómicas espontaneas evidentes en el cariotipo.
- Fragilidad cromosómica positiva.
- Pancitopenia o síndrome de Falla Medular.
- Familiar de primer grado de paciente con diagnóstico de un Síndrome de Falla Medular o enfermedad oncohematológicas de causa genética.

6.4.5. Criterios de Alta

No aplica.

6.4.6. Pronóstico

La supervivencia a largo plazo varía enormemente según el subtipo de enfermedad oncohematológicas o de la Insuficiencia medular, los hallazgos citogenéticos y moleculares, estratificación del riesgo, la edad del paciente y condiciones comórbidas; y principalmente el tratamiento ofertado (trasplante o no)

6.5. Complicaciones

Dependiente del diagnóstico de la enfermedad onco-hematológica, diagnóstico genético, estratificación del riesgo y comorbilidades presentes, respuesta y complicaciones del tratamiento propuesto.

Así mismo durante el tratamiento, el índice de proliferación y destrucción de las células malignas será elevado, por tanto, el paciente puede presentar alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infecciosas durante el mismo.

Los sobrevivientes de leucemia tienen un mayor riesgo de padecer cánceres posteriores, sea por sus condiciones moleculares iniciales o por el daño inducido por la quimioterapia recibida.

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia

6.6.1. Criterios de Referencia:

Todo establecimiento de categoría inferior o igual al III-2 podrá solicitar la referencia por Telemonitoreo por la Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos cuando los pacientes presentes los siguientes criterios:

- Paciente con enfermedad oncohematológica.
- Paciente con fenotipo sugerente de Síndrome de Falla Medular u otro Síndrome con Predisposición al desarrollo de Leucemia.
- En la evaluación de los pacientes con Aplasia de Médula ósea, mielodisplasias o de inmunodeficiencias. Esto permite la determinación de su origen germinal y orientan el tratamiento en la mayoría a Trasplante de CPH.
- Paciente portador de una variante según estudio de genética molecular con VUS, variante probablemente patogénica o patogénica asociada a un Síndrome de Falla Medular o Predisposición a Leucemia.
- Familiares directos de pacientes con Síndromes de Falla Medular, Mielodisplasias u enfermedad oncohematológica en quienes se les haya identificado una alteración germinal, y puedan ser considerados dentro del grupo de potenciales donantes.
- Familiares en riesgo de tener el diagnóstico de un Síndrome de Falla Medular o Predisposición a Leucemia.

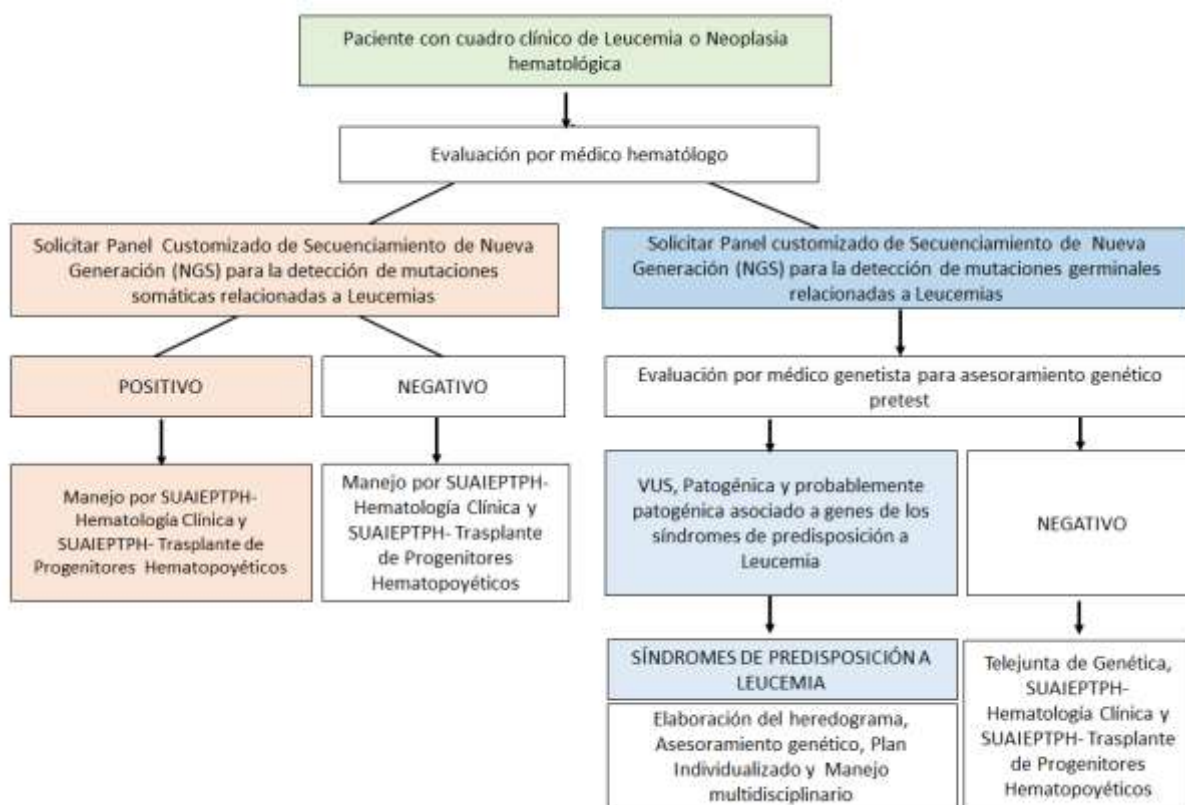
6.6.2. Criterios de Contrarreferencia:

- Paciente que no requiera de los servicios ofertados por nuestro Departamento y que pueda recibir tratamiento en otra institución u Hospital.

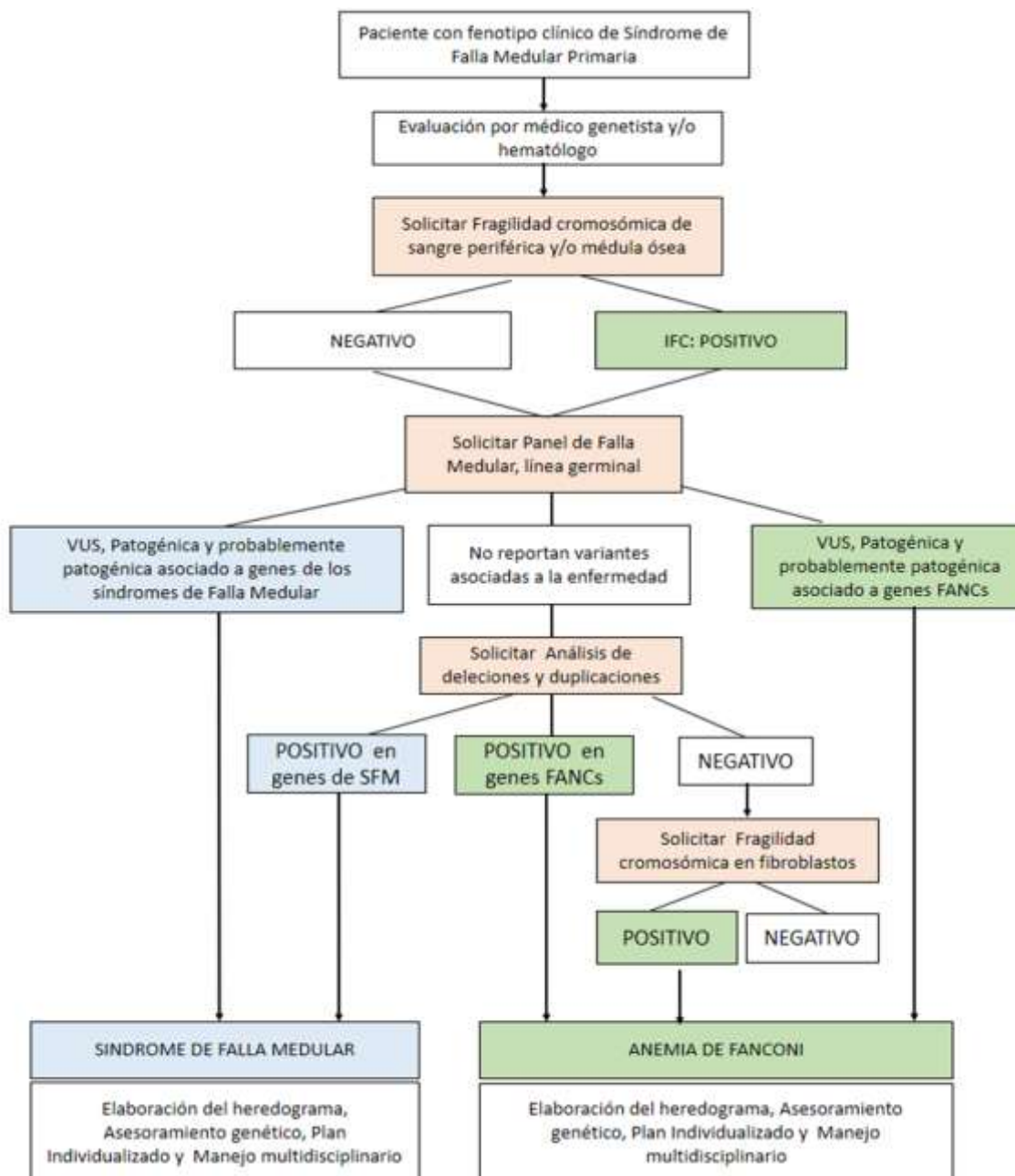
El seguimiento se realizará en una Entidad Prestadora de Salud de nivel III-1 o III-2 donde pueda ser controlado por un equipo médico liderado por el médico hematólogo.

6.7. Fluxograma:

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS MEDIANTE PANELES DE SECUENCIAMIENTO DE NUEVA GENERACIÓN



ALGORITMO DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE SÍNDROMES DE FALLA MEDULAR



VII. Anexos**ANEXO Nº 1****TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA AGUDAS SEGÚN OMS (REVISIÓN 2016)**

Leucemia/Linfoma Linfoblástica B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes <ul style="list-style-type: none">• Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1• Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A• Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1• Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía• Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía• Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH• Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
Leucemia/Linfoma Linfoblástica T
Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

ANEXO Nº 2**TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS SEGÚN OMS (REVISIÓN 2016)**

LMA, neoplasias precursoras relacionadas
<ul style="list-style-type: none">• LMA con alteraciones genéticas recurrentes• LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1• LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11• LPA con PML-RARA• (las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)• LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A• LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214• LMA con inv(3)(q21.3q26) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM• LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1• Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1• LMA con NPM1 mutado• LMA con mutación bialélica de CEBPA• Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS) <ul style="list-style-type: none">• LMA con mínima diferenciación• LMA sin maduración• LMA con maduración• Leucemia mielomonocítica aguda• Leucemia monoblástica/monocítica aguda• Leucemia eritroide pura• Leucemia megacarioblástica aguda• Leucemia basofílica aguda• Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down <ul style="list-style-type: none">• Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM)• Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas
Leucemias agudas de linaje ambiguo <ul style="list-style-type: none">• LA indiferenciada• LA con fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1• LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con KMT2A reordenado• LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS• LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

ANEXO Nº 3

Enfermedades genéticas y sus genes asociados incluidos en el panel de secuenciación de genes para Síndromes de Falla Medular, en línea germinal

Fanconi Anemia	Diamond-Blackfan Anemia
<ol style="list-style-type: none"> 1. FANCA 2. FANCB 3. FANCC 4. FANCD1 (BRCA2) 5. FANCD2 6. FANCE 7. FANCF 8. FANCG 9. FANCI 10. FANJ (BRIP1) 11. FANCL 12. FANCM 13. FANCN (PALB2) 14. FANCO (RAD51C) 15. FANCP (SLX4) 16. FANCC (ERCC4) 17. FANCR (RAD51) 18. FANCT (UBET2) 19. FANCU (XRCC2) 20. FANCV (MAD2L2/REV7) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. GATA1 2. RPL11 3. RPL15 4. RPL26 5. RPL27 6. RPL31 7. RPL35A 8. RPL5 9. RPS10 10. RPS17 11. RPS19 12. RPS24 13. RPS26 14. RPS27 15. RPS28 16. RPS29 17. RPS7 18. TSR2
Disqueratosis congenital	Amegakaryocytic Thrombocytopenia, Congenital; Camt
<ol style="list-style-type: none"> 1. ACD 2. CTC1 3. DKC1 4. NHP2 5. NOP10 6. PARN 7. RTEL1 8. TERC 9. TERT 10. TINF2 11. WRAP53 12. C16orf57 ó USB1 	MPL
	Shwachman Diamond
	SBDS

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

Enfermedades genéticas y sus genes asociados incluidos en el panel de secuenciación de genes para Síndromes de Falla Medular, en línea germinal

Síndrome de labilidad genómica Nijmegen <i>NBS1</i>	Predisposición a Anemia Aplásica <i>SRP72</i> <i>TERC</i> <i>TERT</i> <i>GATA 2</i> <i>DNAJC21</i> <i>ERCC6L2</i>
Síndrome Ataxia-Telangiectasia <i>ATM</i>	
Síndrome Bloom <i>RECQL3</i>	Síndrome Trombocitopenia, radio ausente (TAR) <i>RBM8A</i>
Predisposición a LMA <i>RUNX1</i> <i>ANKRD26</i> <i>DDX41</i> <i>ETV6</i> <i>CEBPA</i>	Síndrome asociado a <i>LIG4</i> <i>LIG4</i>
Disgenesia Reticular <i>AK2</i>	Síndrome Werner <i>RECQL2</i>
Neutropenia Congénita Severa <i>ELA2</i> <i>GFI1</i> <i>HAX-1</i>	Síndrome Wiskott-Aldrich <i>WAS</i>
	Síndrome Li-Fraumeni <i>TP53</i>

VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 14 de noviembre de 2019;a034819.
2. Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 19 de 2016;127(20):2391-405.
4. Yu Q-H, Wang S-Y, Wu Z. Advances in genetic studies of inherited bone marrow failure syndromes and their associated malignancies. Transl Pediatr. octubre de 2014;3(4):305-9.
5. Brodsky D. Síndromes de Fallo Medular. :32.
6. Moore CA, Krishnan K. Bone Marrow Failure [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459249/>
7. Schneider KA. Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling. John Wiley & Sons; 2011. 496 p.
8. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Lond Engl. 1 de junio de 2013;381(9881):1943-55.
9. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. Haematologica. agosto de 2010;95(8):1236-40.
10. Gacha Garay MJ, Akle V, Enciso L, Garavito Aguilar ZV. La leucemia linfoblástica aguda y modelos animales alternativos para su estudio en Colombia. Rev Colomb Cancerol. 1 de octubre de 2017;21(4):212-24.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

Guía De Práctica Clínica para el Diagnóstico de Precisión en Enfermedades Onco-Hematológicas, Síndromes de Insuficiencia Medular e Inmunodeficiencias

12. Heim S, Mitelman F. Cancer cytogenetics [Internet]. 2015 [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/11072199>
13. Chromosome Aberration Case List [Internet]. [citado 11 de julio de 2016]. Disponible en: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/CytList>
14. Waespe N, Dhanraj S, Wahala M, Tsangaris E, Enbar T, Zlateska B, et al. The clinical impact of copy number variants in inherited bone marrow failure syndromes. NPJ Genomic Med [Internet]. 10 de mayo de 2017 [citado 10 de octubre de 2020];2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5498150/>
15. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of Myelodysplastic Syndrome Among a Cohort of 119 Patients With Fanconi Anemia. Am J Clin Pathol. enero de 2010;133(1):92-100.
16. Quentin S, Cucchini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pagès M-P, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. Blood. 14 de abril de 2011;117(15):e161-170.