

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
HISTIOCITOSIS
DE CÉLULAS DE LANGERHANS
EN EDAD PEDIÁTRICA PARA SEGUNDO
Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-366-16



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO ANTONIO DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

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

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

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

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

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento de histiocitosis de Células de Langerhans en edad pediátrica para segundo y tercer nivel de atención.** México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.

Esta guía puede ser descargada de Internet en:
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

**CIE-10:D76.0 HISTIOCIDTOSIS DE LAS CÉLULAS DE
LANGERHANS, NO CLASIFICADA EN OTRA PARTE**
**GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HISTIOCIDTOSIS DE
CÉLULAS DE LANGERHANS EN EDAD PEDIÁTRICA PARA
SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2016

COORDINACIÓN:				
Dr.Carlos Martínez Murillo	Hematólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
Dra. Adolfin Bergés García	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
AUTORÍA:				
Dra. María de los Angeles Del Campo Martínez	Hematóloga Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social Secretaría Salud Pública	Jefe de Servicio Hematología Pediátrica del Hospital General CMN La Raza Adscrita Instituto Nacional de Pediatría	Agrupación Mexicana Estudio de la Hematología
Dra Aurora Medina Sanson.	Hemato-Oncóloga Pediatra	Secretaría Salud Pública	Jefe del Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"	
Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix	Hemato-Oncóloga Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de División de Pediatría del Hospital General CMN La Raza	
Dra. Martha Váldez Sánchez	Oncóloga Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaría de Marina	Adscrita Servicio de Oncología Pediátrica Hospital de Pediatría CMN SXXI Adscrita Servicio de Oncología Pediátrica Hospital General Naval de Alta Especialidad. SEMAR	
VALIDACIÓN:				
Protocolo de Búsqueda				
Dra.Susana Elizabeth Anaya Aguirre	Oncóloga Pediatra Especialidad	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio Oncología Pediátrica del Hospital General CMN La Raza	

ÍNDICE

1.	Clasificación	6
2.	Preguntas a Responder	7
3.	Aspectos Generales	8
3.1.	Justificación.....	8
3.2.	Objetivo.....	10
3.3.	Definición	11
4.	Evidencias y Recomendaciones	12
4.1.	Factores de riesgo	13
4.2.	Criterios diagnósticos.....	14
4.2.1.	<i>Diagnóstico Clínico.....</i>	<i>14</i>
4.2.2.	<i>Diagnósticos diferenciales.....</i>	<i>18</i>
4.2.3.	<i>Pruebas diagnósticas basales.....</i>	<i>18</i>
4.2.4.	<i>Pruebas diagnósticas confirmatorias.....</i>	<i>20</i>
4.2.5.	<i>Pruebas adicionales pre-tratamiento</i>	<i>21</i>
4.2.6.	<i>Datos clínicos de alteración orgánica y estudios recomendados.....</i>	<i>22</i>
4.2.7.	<i>Estratificación.....</i>	<i>25</i>
4.2.8.	<i>Factores pronósticos.....</i>	<i>26</i>
4.3.	Tratamiento	27
4.3.1.	Tratamiento estándar.....	27
4.3.1.1.	Consideraciones Generales.....	27
4.3.2.	Tratamiento para enfermedad de bajo riesgo (unisistémica).....	28
4.3.3.	Tratamiento para enfermedad multisistémica.....	31
4.3.4.	Tratamiento para la enfermedad recurrente/reactivación.....	33
4.3.5.	Tratamiento para la enfermedad refractaria	35
4.3.6.	Criterios de respuesta al tratamiento	37
4.4.	Secuelas.....	38
4.5.	Seguimiento para el paciente en vigilancia?	39
4.6.	Criterios de referencia y contrareferencia.....	40
4.6.1.	Criterios de referencia.....	40
4.6.2.	Criterios de contra-referencia.....	40
5.	Anexos	41
5.1.	Protocolo de Búsqueda	41
5.1.1.	Estrategia de búsqueda	41
5.1.1.1.	Primera Etapa.....	41
5.2.	Escalas de Gradación	43
5.3.	Cuadros o figuras.....	45
5.4.	Diagramas de Flujo.....	55
5.5.	Listado de Recursos	59
5.5.1.	Tabla de Medicamentos.....	59
5.6.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica....	64
6.	Glosario.....	66
7.	Bibliografía.....	67
8.	Agradecimientos	69
9.	Comité Académico	70

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-366-16

Profesionales de la salud	Especialistas en hematología (1.20), especialistas en Oncología (1.37), especialistas en pediatría (1.43)
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D76.0 Histiocitosis de células de Langerhans, no clasificada en otra parte
Categoría de GPC	Niveles de atención de la enfermedad: segundo y tercer niveles de atención (3.1.2 y 3.1.3)
Usuarios potenciales	Hospitales (4.9) , médicos especialistas (4.12)
Tipo de organización desarrolladora	Dependencia del IMSS (6.6). Nombre de Instituciones que desarrollan: Instituto Mexicano del Seguro Social y Secretaría de Salud. Entidades federativas: Distrito Nacional. Hospitales que participan: Hospital General-Centro Médico Nacional La Raza-IMSS, Hospital de Pediatría-Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina, Hospital Infantil de México “Dr Federico Gómez” SSA.
Población blanco	Desde personas recién nacidas a adolescentes (7.1, 7.2, 7.3, y 7.4) Ambos sexos (7.9 y 7.10).
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno Federal e Instituto Mexicano del Seguro Social.
Intervenciones y actividades consideradas	Diagnóstica y terapéutica
Impacto esperado en salud	Realizar diagnóstico temprano, para ofrecer tratamiento oportuno y dirigido según tipo y estadio de la enfermedad. Al dar un tratamiento dirigido se busca reducir los eventos fatales y complicaciones incapacitantes secundarios a actividad tumoral o al tratamiento. Mejorar la calidad de vida del paciente y familiares.
Metodología¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 41 Guías seleccionadas: 4. Revisiones sistemáticas: 0 Ensayos clínicos aleatorizados: 2. Estudios observacionales: 13. Otras fuentes seleccionadas: Prueba diagnóstica Sensibilidad y Especificidad: 1 Revisiones 19 Reportes de casos: 2.
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-366-16
Actualización	Fecha de publicación: 03/11/2016. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)?
2. ¿Cuáles son los criterios clínicos para diagnóstico de HCL?
3. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de la HCL?
4. ¿Cuáles son los estudios de laboratorio e imagen para diagnóstico de HCL?
5. ¿Cómo se estratifica la HCL?
6. ¿Cuáles son los factores pronósticos de la HCL?
7. ¿Cuál es el tratamiento estándar de la HCL?
8. ¿Cuáles son los criterios de respuesta al tratamiento de la HCL?
9. ¿Cuál es el tratamiento para la HCL recurrente?
10. ¿Cuál es la opción terapéutica para la HCL refractaria?
11. ¿Cuáles son las secuelas que se presentan en la HCL?
12. ¿Cuál es el seguimiento de HCL?
13. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contra-referencia para tercer y segundo nivel?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

Las histiocitosis son enfermedades que se caracterizan por una acumulación descontrolada de histiocitos que tienden a causar daño a los tejidos. En general se dividen en 3 categorías dependiendo del origen de la célula y de su comportamiento:

1. Las células anormales semejan células dendríticas:
 - Histiocitosis de células de Langerhans (HCL),
 - Enfermedad de Erdheim-Chester
 - Xantogranuloma juvenil
2. Hay presencia de células anormales semejantes a macrófagos:
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica
 - Enfermedad de Rosai-Dorfman
3. Histiocitosis malignas (Berliner N, 2015).

La HCL es el resultado de una proliferación clonal de células inmunofenotípicamente y funcionalmente inmaduras, así también de eosinófilos, macrófagos, linfocitos y ocasionalmente células gigantes multinucleadas (Grana N, 2014).

HCL es el término moderno que se le da al grupo de enfermedades anteriormente englobadas como histiocitosis X: granuloma eosinofílico, enfermedad de Letterer-Siwe y enfermedad de Hand-Schuller-Christian o reticuloendoteliosis difusa. Se re-definió así al identificarse, mediante microscopía electrónica, que el histiocito patológico común a este grupo de enfermedades tiene gránulos de Birbeck característicos e idénticos a las células de Langerhans de la piel que se encuentran esparcidas en la unión de la dermis y epidermis (Ng-Cheng-Hin B, 2010).

Este padecimiento muestra un amplio espectro clínico que va desde lesiones únicas o unisistémicas de regresión espontánea, hasta un cuadro rápidamente progresivo con disfunción multiorgánica, complicaciones que ponen en riesgo la vida y pobre respuesta al tratamiento (Grana N, 2014).

Ha existido el debate de si la HCL es una enfermedad reactiva o neoplásica. Para algunos corresponde al primer grupo debido a que se encuentran infiltrados inflamatorios prominentes que acompañan a la citología benigna en la mayoría de los casos, así como que algunos pacientes presentan remisiones espontáneas. Sin embargo con los avances recientes hay mayor tendencia a considerarla como una neoplasia. Se ha demostrado que los histiocitos de la HCL se originan de una célula dendrítica mieloide caracterizada por una proliferación clonal de CD1a+/CD207+, así también, en más de la mitad de los pacientes se ha identificado la mutación somática del proto-oncogen BRAF (BRAF V600E) así como otras mutaciones que pertenecen a la vía MAPK/ERK (MAP2K1), en un 10-25% de los casos (Lee J, 2014, Monsereenusorn C, 2015).

Es una enfermedad poco frecuente, aunque es la más común de los trastornos histiocíticos en humanos. Se puede presentar desde el periodo neonatal hasta la adultez. En la niñez la mayoría de

los casos se presentan entre 1 y 15 años de edad, con un pico de incidencia entre 1 y 4 años . Es diez veces menos frecuente que la leucemia aguda linfoblástica en la infancia (Badalian-Very G, 2012). Se estima la incidencia mundial de un caso por cada 200,000 niños/año (Sieni E, 2015). Otros autores dan una incidencia anual de 4.1-8.9 casos por millón de personas (Lee J, 2014). En un estudio epidemiológico de casos y controles, realizado en Los Angeles, Cal. Venkatramani et al, encontraron que la población predominante con HCL era de origen hispano y no caucásica (53% vs 18%), por lo que hay que considerar que estudios donde inferían una mayor incidencia en raza caucásica estaba relacionada por el tipo de población estudiada. En este estudio tampoco hubo predominancia del sexo masculino, 43% fueron masculinos y 57% femeninos (Venkatramani R, 2012).

3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans en Edad Pediátrica para Segundo y Tercer Nivel de Atención** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

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

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

1. Proporcionar recomendaciones razonadas con sustento en medicina basada en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans
2. Contribuir a mejorar la sobrevida y calidad de vida del paciente con histiocitosis de células de Langerhans
3. Establecer los esquema de tratamiento estándar, refractario y recurrente de histiocitosis de células de Langerhans

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

3.3. Definición




La HCL es un enfermedad heterogénea caracterizada por la acumulación de células dendríticas con características similares a las células de Langerhans epidérmicas y afectan cualquier órgano o sistema del organismo (Haupt R, 2013).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES


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

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


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

Evidencia	
Recomendación	
Punto de buena práctica	

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






EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	la Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>






4.1. Factores de riesgo

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Aun no está bien definido cuales son los factores de riesgo para desarrollar HCL en edad pediátrica. Estudios epidemiológicos reportan como factores de riesgo raza blanca y en los grupos hispanos el haber estado expuestos a contaminantes químicos	2+ NICE <i>Venkatramani R, 2012</i>
	En un estudio de casos y controles identificaron factores de riesgo, previamente no descritos: historia familiar de cáncer (OR 2.5), infecciones perinatales (OR 2.76) y exposición ocupacional de los padres a metales/granito/madera (OR 2.48).	2+ NICE <i>Venkatramani R, 2012</i>
	Un estudio de cohorte realizado en Suecia comparó a los niños con HCL productos de embarazos obtenidos por fertilización in vitro con los que no habían sido concebidos por este método. Se encontró diferencia significativa en que el primer grupo presentó más secuelas endocrinológicas, hallazgos neurodegenerativos por resonancia magnética y requirieron más tratamiento sistémico.	2+ NICE <i>Akefeldt S, 2012</i>
	Se recomienda que en la historia clínica del paciente pediátrico con sospecha de HCL, se consigne en el expediente el haber interrogado sobre raza, exposición a contaminantes químicos. Sí existen antecedentes familiares de cáncer, infecciones perinatales, exposición ocupacional de los padres a metales/granito/madera. Así como si fue concebido por método de fertilización in vitro.	B NICE <i>Venkatramani R, 2012</i> <i>Akefeldt S, 2012</i>

4.2. Criterios diagnósticos

4.2.1. Diagnóstico Clínico



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El diagnóstico se sospecha con la identificación de las características clínicas, que incluyen un amplio espectro de manifestaciones, las cuales dependen del sitio afectado, número de sistemas involucrados y presencia o no de disfunción orgánica.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013 Singh T, 2010</i>
	En la historia clínica, es indispensable, poner especial atención en síntomas en piel, pulmón, hígado, hueso, y sistema nervioso central (SNC).	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Los signos y síntomas más frecuentes son: <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis en cuero cabelludo, tronco, área del pañal y áreas de flexión; caracterizada por vesículas, bulas, exantema • Otorrea. • Irritabilidad • Fiebre • Pérdida de peso, • Hiporexia • Diarrea • Dolor óseo a la presión • Polidipsia, poliuria • Detención del crecimiento • Astenia • Disnea • Ictericia • Cambios en la conducta y alteraciones neurológicas Cuadro 1	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda en la historia clínica interrogar y consignar antecedentes o presencia de síntomas en piel, pulmón, hígado, hueso y sistema nervioso central. Cuadro 1	B NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	El examen físico se realiza de forma detallada con registro de temperatura, peso y talla; exploración de la piel con descripción de las lesiones cutáneas, presencia o no de ictericia, palidez, edema, linfadenopatía, otorrea, proptosis, lesiones del paladar y encías, inflamación de tejidos blandos, lesiones de la mucosa genital y anal, taquipnea, tiraje intercostal, ascitis, y tamaño de hígado y bazo.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>

	Se recomienda realizar el examen físico de forma completa con registro en el expediente clínico de temperatura, peso y talla. Consignar la exploración de la piel con descripción de las lesiones cutáneas, presencia o no de ictericia, palidez. Si hay o no linfadenopatía, otorrea, proptosis, lesiones del paladar y encías, inflamación de tejidos blandos, lesiones de mucosa genital y anal, taquipnea, tiraje intercostal, ascitis, y tamaño de hígado y bazo.	B NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	El examen neurológico se realizará completo, incluyendo exploración de pares craneales, reflejos tendinosos, visión y función cerebelosa.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda realizar y consignar en expediente clínico los datos del examen neurológico completo que incluya exploración de pares craneales, reflejos tendinosos, visión y si hay o no datos de disfunción cerebelosa.	D NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Las lesiones óseas se presentan en 80% de los casos, con síntomas como dolor a la palpación, edema o combinación de ambos. Es raro encontrar fracturas patológicas. En el 50% de los casos estas lesiones se presentan en la región cráneo-facial, 25% en extremidades, 12% en pelvis y escápula y 10% en vértebras. En un estudio de revisión de 40 casos en un periodo, de 2001-2005, se encontró afectación ósea en 70%, linfadenopatía y fiebre 40%, cada uno, piel 25%, otorrea 10% y 5% para diabetes insípida, paraparesia y pérdidas dentales. De los huesos los mas afectados fueron craneales en 70%	2+ NICE <i>Haupt R, 2013 Singh T, 2010</i> 3 NICE <i>Satter E, 2008</i>
	Se recomienda realizar examen físico con palpación profunda de huesos de cráneo, cara y extremidades. Revisar regiones ganglionares, conductos auditivos y cavidad oral.	B NICE <i>Haupt R, 2013</i> C NICE <i>Satter E, 2008</i>




	<p>La piel se afecta en un 33%, se puede presentar en forma de rash, con vesículas y bulas, eczema seborreico que no resuelve. Distribución en orden de frecuencia: cabeza, cuello, tronco, región inguinal, pliegues cutáneos y extremidades.</p> <p>Alrededor de la mitad de las HCL del periodo neonatal se limitan a piel y tienden a remitir espontáneamente en pocos meses, sin embargo en algunos casos pueden progresar a enfermedad multisistémica, en ocasiones con resultado fatal.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Hussein MR, 2009</i> <i>Satter E, 2008</i></p>
	<p>Se recomienda realizar revisión exhaustiva de piel para detectar lesiones y su localización: rash con vesículas y bulas, eczema seborreico. Consignar localización corporal.</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Hussein MR, 2009</i> <i>Satter E, 2008</i></p>
	<p>Ante la presencia en piel de lesiones tipo petequias palpables, que no desaparecen a la digito-presión, color vino de oporto, y que pueden estar diseminadas con predominio en tronco, se recomienda sospechar HCL.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>La afección a oído, nariz y garganta ocurre en un 15%. La otorrea recurrente es una manifestación frecuente y pueden estar afectados el oído externo, medio e interno, juntos o en forma aislada, ocasionando otorrea, sordera, infección secundaria, perforación del tímpano y pólipos secundarios.</p>	<p>2+ NICE</p> <p><i>Donadieu, 2005</i></p>
	<p>Se recomienda en el examen físico revisión visual de los conductos auditivos, incluyendo tímpano</p>	<p>C NICE</p> <p><i>Donadieu, 2005</i></p>
	<p>La hepatomegalia se presenta aproximadamente en 50% de los casos con enfermedad diseminada, puede ocurrir sin signos de disfunción hepática o acompañarse de ictericia, hipertensión porta y anomalías de las pruebas de función hepáticas.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Minkov M, 2009</i></p>
	<p>Ante la presencia de hepatomegalia o alteración de las pruebas hepáticas se recomienda sospechar infiltración a este órgano.</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Minkov M, 2009</i></p>
	<p>La afectación a SNC se puede manifestar de diferentes formas y en el transcurso de un largo periodo de tiempo. El espectro de la enfermedad puede variar desde infiltración activa por células de Langerhans a efectos tardíos.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Monserenusorn C, 2015</i></p>

	En general la presentación clínica dependerá del sitio y tipo de involucramiento a SNC. La diabetes insípida (DI) es el síntoma más característico de la afectación del eje hipotálamo/hipófisis y se ha reportado en un 25% de los pacientes con HCL y en un 50% en HCL-MS.	3 NICE <i>Monserenusorn C, 2015</i>
	La invasión al eje hipotálamo-hipófisis puede manifestarse con síntomas de alteraciones de hormonas hipofisiarias, la deficiencia de hormona del crecimiento es la segunda endocrinopatía en frecuencia, se presenta en el 50% de los pacientes con HCL y DI. Entre los síntomas se encuentran detención del crecimiento, pubertad precoz o retardada, amenorrea o hipotiroidismo.	3 NICE <i>Monserenusorn C, 2015</i>
	Cuando la afectación de la hipófisis es en la parte posterior puede desencadenar DI, y sí el involucramiento es de la parte anterior resulta en retraso en el crecimiento y pubertad precoz o retrasada	3 NICE <i>Grana N, 2014</i>
	La DI (poliuria y polidipsia) puede ser la manifestación inicial de HCL y es la afectación clínica mas frecuente asociada a infiltración del SNC. Con algunas excepciones es irreversible, aunque los requerimientos de desmopresina pueden variar.	3 NICE <i>Di Iorgi N, 2012 Vaiselbuh S, 2014 Haupt R, 3013</i>
	Las lesiones ocupativas “tipo tumor” del SNC generalmente representan enfermedad activa y pueden manifestarse con cefalea, vómito, convulsiones y síntomas focales e incluso como un cuadro meníngeo.	3 NICE <i>Windebank K, 2009 Monserenusorn C, 2015</i>
	Sí el paciente presenta poliuria y polidipsia (DIC), cefalea, vómito, convulsiones, síntomas focales e incluso cuadro meníngeo, se recomienda sospechar infiltración por células de Langerhans en SNC.	D NICE <i>Di Iorgi N, 2012 Vaiselbuh S, 2014 Monserenusorn C, 2015</i>

4.2.2. Diagnósticos diferenciales


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Establecer el diagnóstico de HCL puede ser difícil debido a que otras enfermedades pueden presentarse con hallazgos similares. Cuadro 2 muestra una lista de diagnósticos diferenciales.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda hacer diagnóstico diferencial con las siguientes patologías. Ver cuadro 2	B NICE <i>Haupt R, 2013</i>




4.2.3. Pruebas diagnósticas basales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los exámenes de laboratorio basales deben incluir biometría hemática completa (BHC), proteínas totales, albumina, bilirrubinas, alaninaglutamiltransferasa, transaminasa glutámico oxalacética (TGO-AST), transaminasa glutámico pirúvica (TGP-ALT), fosfatasa alcalina, gamaglutationtransferasa (GT) nitrógeno ureico (BUN), creatinina, electrolitos séricos, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno, velocidad de sedimentación eritrocitaria(VSE), examen general de orina incluyendo densidad y osmolaridad. Ver cuadro 3	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En el paciente que se sospeche HCL se recomienda realizar estudios de cuadro 3	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Aunque las guías internacionales recomiendan realizar AMO y biopsia de hueso, solo en caso de encontrar alteraciones en la BHC (citopenia persistente, bicitopenia, pancitopenia), por consenso recomendamos realizar siempre estos procedimientos idealmente, de forma bilateral, en todo paciente con diagnóstico de HCL	Punto de buena práctica





	Al paciente con poliurea y polidipsia es necesario realizar osmolaridad y gravedad específica de la primera orina de la mañana, electrolitos séricos, la prueba de privación del agua y si es posible resonancia magnética (RM) de cráneo.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda en el paciente con poliuria y polidipsia realizar osmolaridad y gravedad específica de la primera orina de la mañana, electrolitos séricos, la prueba de privación del agua y si es posible resonancia magnética (RM) de cráneo.	B NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Los estudios de gabinete deben incluir radiografía de tórax, serie ósea metastásica. La gammagrafía ósea es opcional y puede realizarse en forma complementaria a la serie ósea metastásica.	3 NICE <i>Mccarville B, 2009</i>
	El grupo recomienda como estudios de imagen preliminares: radiografía de tórax posteroanterior(PA) y lateral, serie ósea metastásica y ultrasonido abdominal con énfasis en hígado y bazo	Punto de buena práctica
	La lesiones óseas van a depender del sitio afectado y de la fase de la enfermedad. Las osteolíticas pueden ser simples o múltiples, de forma redonda u ovalada, sus bordes generalmente están pobremente definidos, pueden presentar reacción perióstica, y en la fase de cicatrización los márgenes pueden estar escleróticos. En huesos largos las lesiones óseas pueden ser trabeculares o con destrucción de la cortical y usualmente afectan la diáfisis, la metáfisis o ambas.	3 NICE <i>Khung S, 2013</i>
	En el paciente con lesiones líticas en radiografías de huesos se recomienda sospechar histiocitosis.	D NICE <i>Khung S, 2013</i>
	El paciente con HCL con afectación pulmonar en estadios tempranos en la radiografía simple de tórax se observa un patrón nodular, con nódulos que varían de 1 a 10 mm de diámetro. En estadios avanzados el patrón es reticular difuso causado por lesiones quísticas.	2 NICE <i>Ronceray L, 2012</i>
	Se recomienda sospechar afectación pulmonar cuando en la radiografía simple de tórax se observa un infiltrado con patrón nodular o reticular difuso.	D NICE <i>Ronceray L, 2012</i>

4.2.4. Pruebas diagnósticas confirmatorias


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El diagnóstico de la HCL es clínico patológico, se basa en examen histológico e inmunofenotipo de una biopsia del tejido afectado. La biopsia se toma del órgano más accesible piel, hueso o ganglio.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i> 1c OCEBM <i>Lau S, 2008</i>
	Para el diagnóstico definitivo se requiere la tinción positiva de las células de la lesión con CD-1a y/o CD-207 (Langerina), esta última se correlaciona con la presencia de gránulos de Birbek.	1c OCEBM <i>Lau S, 2008</i>
	Para el diagnóstico definitivo se recomienda que al paciente con sospecha de HCL se le realice biopsia del órgano más accesible (piel, hueso o ganglio) y se realice inmunofenotipo con CD-1a y langerina (CD 207).	A OCEBM <i>Lau S, 2008</i>
	El estudio con microscopía electrónica no es necesario, ya que se demostró que la expresión de Langerina tiene total correlación con la presencia de gránulos de Birbeck. Solo en caso de no contar con estos marcadores relizar el estudio de microscopía electrónica.	1c OCEBM <i>Lau S, 2008</i>
	Se recomienda que cuando no se cuente con marcadores para CD-1a y/o CD-207, el diagnóstico de HCL se realice por microscopía electrónica.	A OCEBM <i>Lau S, 2008</i>
	En el hígado los gránulos de Birbeck no están presentes y CD-1a y /CD-207 (Langerina) pueden ser negativos. En la biopsia hepática solo se han encontrado datos de colangitis esclerosante.	4 NICE <i>Liu D, 2012</i>
	No se recomienda realizar biopsia hepática, como prueba confirmatoria, aún cuando se sospeche que este órgano está infiltrado.	D NICE <i>Liu D, 2012</i>
	En caso de lesión ósea única que afecta un cuerpo vertebral (vértebra plana) u odontoides, se valorará riesgo/beneficio de realizar la biopsia para el diagnóstico definitivo.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>

	Se recomienda valorar el riesgo/beneficio de realizar biopsia de una lesión ósea única en un cuerpo vertebral u odontoides.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En el paciente con sospecha diagnóstica HCL, pero en quien no se ha conseguido confirmarlo histológicamente, requiere un monitoreo cuidadoso, con estudios de imagen mensual, en los siguientes 6 meses, para revalorar la necesidad de biopsia y descartar o confirmar el padecimiento.	2 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda que al paciente en que hay fuerte sospecha clínica de HCL, pero en quien no se ha logrado confirmar el diagnóstico histológico, se le de seguimiento con estudios de imagen mensuales, cuando menos por los siguientes 6 meses, para valorar la necesidad de nueva biopsia.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>

4.2.5. Pruebas adicionales pre-tratamiento


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Es importante coleccionar información basal para decidir el abordaje terapéutico. Después de realizar una historia clínica y un examen físico profundo, realizar evaluación clínica detallada al inicio y en cada visita de seguimiento	2 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda realizar una historia clínica y un examen físico completo, tratando de identificar cuando inició, tiempo de evolución y localización de los síntomas. La evaluación clínica detallada es indispensable realizarla al inicio y en cada visita de seguimiento.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Como estudio adicional sólo se integra la tomografía por emisión de positrones (PET/TC)	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Los estudios basales son suficientes para inicio de tratamiento. Solo se recomienda, como estudio adicional, realizar PET/TC si se cuenta con éste equipo.	Punto de buena práctica

4.2.6. Datos clínicos de alteración orgánica y estudios recomendados

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Dependiendo de las manifestaciones orgánicas se realizan determinados estudios. Cuadro 4	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Dependiendo de las manifestaciones orgánicas se recomienda realizar los siguientes estudios. Cuadro 4	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En caso de bicitopenia, pancitopenia o citopenia persistentes no explicadas, se realiza aspirado de médula ósea (AMO) y biopsia de hueso, para excluir otras causa de afección hematopoyética diferentes a HCL.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Cuando se presenta una o más citopenias en sangre periférica, sin otras causas aparentes se recomienda realizar aspirado de médula ósea (AMO) y biopsia de hueso.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se considera afectación hepática por HCL ante la presencia de hepatomegalia mayor a 3 cm, confirmada por US y disfunción hepática documentada por: hiperbilirrubinemia > tres veces de lo normal. Hipoalbuminemia < a 30g/dL, gamma-glutamyl transferasa (GT) incrementada dos veces de lo normal, ALT y AST incrementadas mas de tres veces de lo normal, ascitis, edema o masas nodulares intrahepáticas.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda considerar infiltración hepática por HCL en el paciente que muestra una combinación de estos datos: hepatomegalia > 3 cm, confirmada por ultrasonido (US), y disfunción hepática: hiperbilirrubinemia > tres veces de lo normal, hipoalbuminemia menor a 30g/dL, GT incrementada dos veces de lo normal, ALT y AST incrementadas mas de tres veces de lo normal, ascitis, edema o masas nodulares intrahepáticas.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>




	Si la radiografía de tórax es anormal o hay signos/síntomas sugestivos de afectación pulmonar o se sospecha de una infección atípica se realiza tomografía computarizada (TC), si aparecen imágenes típicas como bulas, nódulos y quistes, se requiere realizar lavado broncoalveolar, si este es negativo para HCL se realizará biopsia pulmonar.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Sí en las radiografías se encuentran lesiones óseas sospechosas en región craneofacial realizar resonancia magnética (RM) que incluya cerebro, eje hipotálamo-hipofisiario y todos los huesos craneofaciales. Si no se dispone de RM realizar estudios con TC.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda cuando en estudios radiográficos se reporten lesiones óseas craneofaciales realizar RM que incluya cerebro, eje hipotálamo-hipofisiario y todos los huesos craneofaciales. Si no se dispone de RM realizar estudios con TC.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En presencia de otorrea o sospecha de afectación de la mastoides o alteraciones en la audición, se realizará evaluación y seguimiento auditivos, RM de cabeza o TC de alta resolución de hueso temporal.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Al paciente con otorrea, sospecha de afectación de la mastoides o alteraciones en la audición, se recomienda realizarle evaluación y seguimiento audiométricos, RM de cabeza o TC de alta resolución del hueso temporal.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Sí hay sospecha de lesiones vertebrales realizar RM de columna vertebral y evaluar los tejidos blandos en búsqueda de masas y descartar compresión de médula espinal.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Paciente en quien se sospecha afectación de cuerpos vertebrales se recomienda realizar RM. En caso de no contar con esta se recomienda realizar TC.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En caso de que el paciente presente anormalidades visuales/neurológicas realizar RM de cráneo, evaluación y seguimiento por neurología.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>

R	Se recomienda que si el paciente presenta alteraciones visuales/neurológicas realizar RM de cráneo, evaluación y seguimiento neurológico	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
E	Ante la sospecha de alteraciones endócrinas como: talla baja, retraso en el crecimiento, síndromes hipotalámicos y pubertad precoz o retardada, realizar RM de cráneo y seguimiento por endocrinología	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
R	Se recomienda que al paciente que presente: talla baja, retraso en el crecimiento, síndromes hipotalámicos, pubertad precoz o retardada, realizar RM de cráneo y enviar a seguimiento por endocrinología	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
E	Sí el paciente presenta diarrea crónica inexplicable, retraso en el crecimiento o evidencia de mala absorción, es necesario realizarle endoscopia y biopsia intestinal.	2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i>
R	Se recomienda realizar endoscopia y biopsia intestinal al paciente con diarrea crónica inexplicable, retraso en el crecimiento o evidencia de mala absorción.	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
E	El gamagrama con tecnecio-99-metil-difosfato (Tc-99 MDP) es comunmente utilizado para la detección de metástasis de tumores malignos por ser más sensible que los rayos X y se puede rastrear el cuerpo entero.	3 NICE <i>Zhang Y, 2012</i>
E	La afectacion ósea en HCL inicia con osteolisis originada en la cavidad de la médula ósea y continúa con una reacción perióstica, por lo que las lesiones óseas pueden manifestarse en la gamagrafía ósea con acumulación que puede ser normal, aumentada o disminuía del radioisótopo En HCL la gamagrafía de cuerpo entero con TC-99MDP es generalmente menos sensible que la radiografía en la detección de lesiones óseas. La Sociedad Internacional del Histiocito (SIH) no recomienda la realización de gamagrafía dentro de los estudios que realizan en el paciente con HCL.	3 NICE <i>Zhang Y, 2012</i>
E	El estudio de PET/TC ha demostrado ser más sensible que los estudios funcionales en la identificación de lesiones de HCL y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.	3 NICE <i>Freebody J, 2014</i> <i>Samuel A, 2010</i>




	En el paciente con enfermedad multisistémica, especialmente con disfunción orgánica, se recomienda realizar PET/TC al diagnóstico, sí se dispone de este. No se recomienda realizar gammagrafía ósea con TC-99M.	D NICE <i>Zhang Y, 2012</i> <i>Freebody J, 2014</i> <i>Samuel A, 2010</i>
---	--	---



4.2.7. Estratificación

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La estratificación clínica se basa en la extensión y localización de la enfermedad al momento del diagnóstico. La SIH categoriza a la HCL en grupos que tienen significancia pronóstica.	3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Haupt R., 2013</i>
	Clasificación de acuerdo a número de órganos afectados: Cuadro 5	3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Haupt R., 2013</i>
	Se recomienda clasificar la HCL dependiendo de si el paciente tiene uno ó mas órganos involucrados con o sin afectación de órganos de riesgo. Cuadro 5	D NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Haupt R., 2013</i>
	Ante un paciente con HCL-US buscar datos de infiltración a otros órganos	Punto de buena práctica
	Los órganos de riesgo incluyen: tejido hematopoyético, bazo, hígado y pulmón.	3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Haupt R., 2013</i>
	Criterios para definir afectación a órgano de riesgo: Cuadro 6	2+ NICE <i>Haupt R., 2013</i>

	Se recomienda identificar órgano de riesgo de acuerdo cuadro 6	C NICE <i>Haupt R., 2013</i>
	Actualmente la SIH estadifica al paciente en tres grupos: Grupo 1 alto riesgo Grupo 2 bajo riesgo Grupo 3 enfermedad unisistémica	3 NICE <i>Monserenusorn C, 2015</i>
	Se recomienda que al paciente con HCL se estadifique adecuadamente antes de iniciar el tratamiento. Grupo 1 alto riesgo: enfermedad multisistémica con afectación de uno o más órganos de riesgo (sistema hematopoyético, hígado, bazo y pulmón) Grupo 2 bajo riesgo: enfermedad multisistémica con afectación de múltiples órganos, sin afección de órganos de riesgo. Grupo 3 enfermedad unisistémica con afectación uni o multifocal o con involucro localizado a sitios especiales (lesiones intracraneales con extensión a tejidos blandos o lesión vertebral con extensión a tejidos blandos intraespinales).	C NICE <i>Haupt R., 2013</i> D NICE <i>Monserenusorn C, 2015</i> <i>Satter E, 2008</i>

4.2.8. Factores pronósticos





EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio de 101 niños con HCL, la tasa de sobrevida global fue de 79% a 1 año, 74% a 3 años y 71% a 5 años. En el paciente con afectación a hígado o bazo, la sobrevida fue de 33% a 1 año y de 25% a 5 años.	3 NICE <i>Satter E, 2008</i>
	Lee y cols reportan un estudio con seguimiento de 21 años, en 154 pacientes encontrando una sobrevida global de 97.1% que estuvo relacionada con la edad, número de órganos afectados y órganos de riesgo involucrados. La sobrevida libre de enfermedad a 10 años en enfermedad unisistemica fue de 89.6% y en la multisistemica en 50.1%	2 NICE <i>Lee J, 2014</i>
	Los principales parámetros en los que se basa la evaluación del pronóstico son : <ul style="list-style-type: none"> Número de órganos comprometidos Presencia de disfunción orgánica Edad del paciente al momento del diagnóstico (menor de 2 años peor pronóstico) Respuesta al tratamiento dentro de las primeras seis semanas 	2 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Lee J, 2014</i>

	Los factores pronósticos de mayor significancia son la respuesta a quimioterapia (QT) en las seis semanas de la fase de inducción y el número de órganos de riesgo afectados.	2 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Lee J, 2014</i>
	Se recomienda considerar como factores de mal pronóstico: número de órganos involucrados, afectación a órganos de riesgo, edad al diagnóstico < 2 años y la no respuesta al tratamiento durante las primeras seis semanas.	C NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Lee J, 2014</i>

4.3. Tratamiento

4.3.1. Tratamiento estándar

4.3.1.1. Consideraciones Generales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La SIH indica que, de ser posible, todos los pacientes con diagnóstico confirmado de HCL sean incluidos en ensayos clínicos y tratados de acuerdo a estos protocolos y los que no estén incluidos en ensayos clínicos pueden ser manejados de acuerdo a las guías de práctica clínica .	3 NICE
	Se recomienda que, de ser posible, todo paciente con diagnóstico confirmado de HCL se incluya en ensayos clínicos para ser tratado de acuerdo a estos protocolos, en caso de no ser posible, sea tratado de acuerdo a guías de práctica clínica.	
	Se recomienda que paciente ≤ 16 años con sospecha o diagnóstico de HCL sea manejado por un oncólogo o hematólogo pediatra y en un centro hospitalario que disponga de los recursos necesarios para su diagnóstico y tratamiento.	Punto de buena práctica
	La elección del tratamiento dependerá de si la enfermedad es US o MS. Se considerará el tratamiento sistémico en enfermedad MS con o sin afección de órganos de riesgo. Así también en situaciones particulares como en enfermedad US con lesiones localizadas en sitios especiales y en las multifocales óseas.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Satter E, 2008</i>

R	Se recomienda tratamiento sistémico en enfermedad MS con o sin afección de órganos de riesgo y en enfermedad US con lesiones localizadas en sitios especiales y en las multifocales óseas.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Satter E, 2008</i>
E	En lesiones óseas unifocales, forma clínica predominante de la HCL, se puede presentar regresión espontánea.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i>
E	La enfermedad US confinada a piel se presenta en el 5% de los casos, es común en recién nacidos y lactantes, algunos tienden a la regresión espontánea, pero pueden reactivarse y progresar a enfermedad multisistémica de curso fatal.	3 NICE <i>Hussein MR, 2009</i>
R	En neonato con HCL limitada a piel, se recomienda vigilar datos de recurrencia o progresión a enfermedad multisistémica.	D NICE <i>Hussein MR, 2009</i>

4.3.2. Tratamiento para enfermedad de bajo riesgo (unisistémica)


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Paciente con HCL-US requiere inicialmente de una valoración por múltiples especialistas médicos dependiendo de la localización y presentación de las lesiones, al respecto la evidencia publicada es limitada	2 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
R	Se recomienda que al paciente con HCL-US inicialmente se le realicen valoraciones por especialistas médicos dependiendo de la localización y presentación de las lesiones	C NICE <i>Haupt R, 2013</i>
E	La enfermedad unisistémica con afectación local a hueso, recibirá tratamiento local y seguimiento. En algunos casos la observación es suficiente y debe ser basada sobre la presencia o no de síntomas clínicos, por localización y tamaño de la lesión. Cuando hay afectación a columna es necesaria la valoración de ortopedia por el riesgo de inestabilidad de la misma ya que puede desencadenar en escoliosis.	2 NICE <i>Haupt R, 2013</i>






	<p>La terapia local, en caso de lesión ósea unifocal, consiste en biopsia de la lesión y curetage. La escisión completa, está indicada en lesiones < de 2 cm de diámetro. Para lesiones de 2 a 5 cm biopsia y curetage parcial es una opción. En lesiones > de 5 cm de diámetro sólo biopsia, la escisión ósea completa no está indicada porque puede incrementar el tamaño del defecto óseo, prolongar el tiempo de cicatrización y provocar secuelas óseas permanentes.</p>	<p>2 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Baptista AM, 2012</i> 3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Dependiendo del tamaño y localización de la lesión se sugiere aplicación de esteroide (Metilprednisolona de 40-160 mg) en el interior de la misma para acelerar el proceso de curación. Sin embargo la eficacia de esta práctica no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados.</p>	<p>2 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Baptista AM, 2012</i> 3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda al paciente con lesiones óseas < 2 cm realizar excisión completa, sí la lesión es de 2 a 5 cm biopsia y curetage parcial y solo biopsia en las de > 5 cm. Cuando hay afectación a columna se recomienda valoración por ortopedia.</p>	<p>C NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Baptista AM, 2012</i> D NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Las lesiones cutáneas pueden semejar nódulos aislados o una erupción eritematosa o eczematosas. El tratamiento para los nódulos cutáneos es la escisión quirúrgica pero no es garantía de curación.</p>	<p>2+ NICE <i>Haupt R, 2013</i> 3 NICE <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Las lesiones eritematosas pueden responder al tratamiento con esteroides tópicos sin embargo su eficacia no ha sido probada. Las lesiones cutáneas graves persistentes o extensas pueden ser tratadas con psoralenos, mostaza nitrogenada tópica, rayos ultravioleta (PUVA) por corto tiempo por el potencial mutagénico. En caso de falla al tratamiento local o involucro extenso de la piel la terapia sistémica con esteroides ± vinblastina, o dosis bajas de metotrexate oral pueden ser utilizadas, aunque el nivel de evidencia es bajo.</p>	<p>3 NICE <i>Haupt R, 2013</i> <i>Satter E, 2008</i> <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i> <i>Minkov M, 2011</i></p>



	El National Cancer Institute recomienda sólo observación en el paciente con lesiones únicas en piel, y en el que presente enfermedad sintomática (exantema extenso, dolor, ulceraciones o hemorragia) además del tratamiento tópico indicar metotrexate oral (20 mg/m ² / semanal durante 6 meses).	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Cuando se presenten nódulos cutáneos se recomienda escisión quirúrgica. En caso de lesiones eritematosas esteroides tópicos, sí las lesiones cutáneas son graves, persistentes o extensas se recomienda tratarlas con psoralenos, rayos ultravioleta (PUVA) por corto tiempo. En caso de falla al tratamiento local o involucro extenso de la piel la recomendación es la terapia sistémica con esteroides ± vinblastina (Fig 1), o dosis bajas de metotrexate oral (20 mg/m ² / semanal durante 6 meses).	D NICE <i>Haupt R, 2013 Satter E, 2008 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</i>
	En recién nacidos y lactantes con afectación única a piel requiere de un seguimiento cuidadoso para detectar progresión	D NICE <i>Hussein MR, 2009</i>
	El grupo recomienda que la enfermedad unisistémica a piel sea tratada de acuerdo a la experiencia de cada centro de tratamiento	Punto de buena práctica
	La afectación a un solo ganglio linfático es una presentación rara, la biopsia escisional es el único tratamiento requerido, así como el seguimiento del paciente.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda que se realice biopsia de ganglio, aun cuando sea un sólo ganglio afectado, sí se sospecha HCL	D NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	La HCL-US a pulmón ocurre más frecuente en adolescentes y adultos. La mayoría de los casos no requiere tratamiento pero es necesario vigilancia estrecha ya que puede evolucionar a pneumotorax o falla cardiopulmonar. En caso de afectación pulmonar es necesario manejo por neumólogo.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>

	En caso de persistencia o progresión es necesario administrar terapia sistémica, la mas recomendada es dosis bajas de esteroides, aunque también se han utilizado 2-clorodeoxyadenosin (2-CdA/Cladribine) y la combinación de vinblastina y prednisona. Fig 1.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	En caso de HCL-US pulmonar se recomienda vigilancia estrecha y manejo conjunto con neumología. Si hay datos de persistencia o progresión de los síntomas es necesario tratamiento sistémico. Fig 1	D NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Afectación aislada de hipófisis y DI puede ser una manifestación antes, durante o después del diagnóstico de HCL. La DI aislada no se considera una indicación para tratamiento sistémico <i>per se</i> , excepto cuando la enfermedad está activa con evidencia inequívoca de involucro a hipófisis o presencia de una masa en el eje hipotálamo/hipófisis.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Una lesión en el eje hipotálamo/hipófisis se considera enfermedad activa y puede presentar consecuencias neurológicas locales. Los tratamientos utilizados son anecdóticos.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Ante la presencia de DI se recomienda valoración y tratamiento por endocrinología.	Punto de buena práctica
	La lesión del cerebro o meninges, excepto reacciones locales por lesiones óseas, es una indicación para terapia sistémica. La terapia estandar es vinblastina y prednisona o monoterapia con 2-CdA/Cladribine.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>
	Se recomienda que cualquier lesión del cerebro o meninges, excepto reacciones locales por lesiones óseas, reciban tratamiento sistémico. Fig 1	D NICE <i>Haupt R, 2013</i>




4.3.3. Tratamiento para enfermedad multisistémica








EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La combinación de prednisona (PDN) y vinblastina (VBL) ha demostrado ser un tratamiento efectivo con mínima toxicidad por lo que se ha establecido como terapia estándar.	3 NICE <i>Haupt R, 2013</i>




	<p>Tratamiento de primera línea de HCL multisistémica : Grupo I. Quimioterapia (QT) de inducción. Fig 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL: 6 mg/m² intravenoso (IV). en bolo, semanal por 6 semanas. • PDN 40 mg/m²/día vía oral dividida en tres dosis por 4 semanas con disminución gradual en las siguientes dos semanas. <p>Después de las primeras 6 semanas de tratamiento, evaluar remisión de la enfermedad y continuar el tratamiento de acuerdo a los resultados.</p>	<p>3 NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>
	<p>En pacientes con remisión completa (RC) continuar con QT de mantenimiento por 12 meses. Quimioterapia mantenimiento. Fig 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL 6 mg/m² IV en bolo, una dosis cada 3 semanas. • PDN 40 mg/m²/día vía oral dividida en tres dosis x 5 días cada 3 semanas • 6 mercaptopurina (6MP) 50 mg/m² x día sin suspender. 	<p>3 NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>
	<p>En caso de no documentar RC dar quimioterapia de reinducción. Fig 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL 6 mg/m² IV en bolo, semanal por 6 semanas. • PDN 40 mg/m²/día vía oral dividida en tres dosis por 4 semanas con disminución gradual en las siguientes dos semanas. • Y continuar con QT de mantenimiento. Fig 2 	<p>3 NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>
	<p>Se recomienda en la HCL Grupo I dar QT de inducción. Fig 1. Al alcanzar remisión completa (RC) continuar con QT de mantenimiento por 12 meses. Fig 2. En caso de no alcanzar RC aplicar QT de reinducción. Fig 1. Si alcanza RC continuar con QT de mantenimiento. Fig. 2.</p>	<p>D NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>
	<p>Tratamiento de Primera línea de HCL para Grupo 2 y 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL: 6 mg/m² intravenoso (IV). en bolo, semanal por 6 semanas. • PDN 40 mg/m²/día vía oral dividida en tres dosis por 4 semanas con disminución gradual en las siguientes dos semanas. <p>Después de las primeras 6 semanas de tratamiento, evaluar remisión de la enfermedad y continuar con QT mantenimiento de acuerdo a los resultados. Fig 1 y Fig 2</p>	<p>3 NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>

	<p>En caso de no alcanzar RC dar QT por 6 semanas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL y PDN (Fig 1). Seguimiento de QT de mantenimiento por 12 meses para el grupo 2 y por 6 meses para el grupo 3 con VBL 6 mg/m² IV en bolo, una vez cada 3 semanas • PDN 40 mg/m²/día por vía oral dividida en tres dosis por 5 días cada 3 semanas <p>Fig 2</p>	<p>3 NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>
	<p>En caso de no alcanzar RC se recomienda continuar con un curso intensivo de 6 semanas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VBL y PDN Fig 1. • Si alcanza RC continuar QT de mantenimiento por 12 meses para el grupo 2 y por 6 meses para el grupo 3 Fig 2 	<p>D NICE</p> <p>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</p>





4.3.4. Tratamiento para la enfermedad recurrente/reactivación

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>En un estudio retrospectivo realizado entre 1987 y 2002 se evaluaron 300 pacientes con diagnóstico de HCL, reportando reactivación de la enfermedad posterior a RC en 29.7% (89 de 300 pacientes), con dos o más reactivaciones en 34.8% (31 de 89). Los sitios más comunes de reactivación fueron hueso, oído medio y piel. Las reactivaciones en órganos de riesgo fue 9.5% y por lo general se presentó entre los primeros 9 a 12 meses después de terminado el tratamiento.</p> <p>2 NICE</p> <p>Pollono D, 2007</p>
	<p>En la actualidad no se ha determinado el tratamiento óptimo para pacientes con enfermedad recurrente por lo que se han propuesto diferentes opciones de manejo.</p> <p>3 NICE</p> <p>Ng-Cheng-Hin B, 2011</p>
	<p>La indometacina es un anti-inflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclo-oxigenasa bloqueando la vía de prostaglandina/ácido araquidónico. Las prostaglandinas han sido relacionadas en la patogénesis de la HCL.</p> <p>2 NICE</p> <p>Braier J, 2014,</p>





	<p>En reactivación unisistémica las opciones terapéuticas se basan en los mismos principios que en la enfermedad inicial. El tratamiento incluye:</p> <ol style="list-style-type: none"> Esperar y observar Terapia local Indometacina para la enfermedad ósea unisistémica: 2mg/kg/día por 4 meses. VBL más esteroides. Fig 1 	<p>2 NICE <i>Braier J, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda para el paciente con HCL unisistémica recurrente las siguientes opciones terapéuticas.</p> <ol style="list-style-type: none"> Esperar y observar Terapia local (ver tratamiento unisistémico) VBL más esteroides. Fig 1 	<p>C NICE <i>Braier J, 2014</i></p>
	<p>Varios estudios han sugerido que la HCL es sensible al tratamiento con bifosfonatos. Sin embargo su eficacia y seguridad de la terapia para HCL es desconocida. Por lo que se requieren estudios prospectivos que evalúen estos parámetros y así justificar su uso en la HCL ósea recurrente.</p>	<p>2 NICE <i>Morimoto A, 2011</i></p>
	<p>En caso de una progresión de HCL unisistémica unifocal a HCL-MS el tratamiento es igual para la HCL MS. Fig 1.</p>	<p>3 NICE <i>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Se recomienda tratar al paciente con HCL-US que hace progresión a MS como HCL-MS. Fig 1 y 2</p>	<p>D NICE <i>Haupt R, 2013 Ng-Cheng-Hin B, 2011 Minkov M, 2011</i></p>
	<p>Morimoto et al, realizaron un estudio (JLSG-96), de 1996 a 2011, se incluyeron pacientes con HCL-US multifocal y MS, el tratamiento de primera línea fue con vincristina, citarabina y prednisolona (esquema A). Los que tuvieron mala respuesta recibieron QT intensiva con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (esquema B). Cuadro 7</p>	<p>1+ NICE <i>Morimoto A, 2006</i></p>
	<p>Los pacientes con HCL MS con mala respuesta al esquema A, recibieron el esquema B, y mostraron una sobrevida a 5 años de 94.4%. Cuadro 8</p>	<p>1+ NICE <i>Morimoto A, 2006</i></p>

	Se recomienda que al paciente con HCL recurrente se trate con protocolo A (cuadro 7), si no hay respuesta favorable tratarlo con protocolo B cuadro 8	B NICE <i>Morimoto A, 2006</i>
	En caso de no contar con doxorubicina emplear epirubicina a dosis de 50 mg/m ² por día	Punto de buena práctica
	Se recomienda que en caso de nueva reactivación durante o posterior al tratamiento sistémico consensar con grupo de expertos.	Punto de buena práctica



4.3.5. Tratamiento para la enfermedad refractaria

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los pacientes con HCL-MS que son refractarios al tratamiento y los que han recaído tienen un pobre pronóstico con el tratamiento convencional. Actualmente no hay regímenes de tratamiento estandarizados y los agentes de quimioterapia como: vinblastina, etoposido, metotrexate y ciclofosfamida dan pobres resultados.	3 NICE <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i>
	Estudios han reportado que la mala respuesta al tratamiento inicial define a un grupo de pacientes con menos de 30% de sobrevida a 2 años después del diagnóstico	2 NICE <i>Donadieu J, 2015</i>
	Se define como mala respuesta: 1. progresión de la enfermedad a órganos de riesgo 2. los órganos de riesgo permanecen sin respuesta a pesar del tratamiento	2 NICE <i>Donadieu J, 2015</i>
	Existen tratamientos para HCL refractaria que son inefectivos. Hay ciertas evidencias de que la clofarabina tiene actividad contra la HCL, pero se requieren estudios prospectivos multicéntricos para determinar su eficacia a largo plazo, así como la dosis óptima y los efectos tóxicos tardíos	3 NICE <i>Rodriguez-Galindo C, 2008. Abraham A, 2013 Sinko SJ, 2014</i>

	La clofarabina es un análogo de la purina de segunda generación, su estructura es similar al cladribine e in vivo es convertida a su forma activa, la cual inhibe al ADN polimerasa y ARN reductasa.	3 NICE <i>Sinko SJ, 2014</i>
	Simko et al, en el Texas Children Hospital trataron a pacientes con HCL y otros tipos de histiocitosis, con clofarabina. Incluyeron 11 pacientes con HCL refractaria y los trataron con clorfarabina a dosis de 25 mg/m ² /día/5días, cada 28 días por 6 ciclos. La sobrevida libre de enfermedad a un año fue de 76% y la sobrevida global de 91%.	2 NICE <i>Sinko SJ, 2014</i>
	La 2-clorodeoxyadenosina (2-CdA/Cladribine) se ha utilizado como tratamiento de segunda línea en casos resistentes en todos los tipos de HCL con una respuesta que va del 64-100% tanto en pacientes pediátricos como en adultos. La Cadribine es un análogo del nucleósido de purina con toxicidad selectiva a linfocitos y monocitos.	3 NICE <i>Ng-Cheng-Hin B, 2011</i>
	En un estudio internacional fase 2 combinaron cladribine y citarabina (ARA-C) para pacientes con HCL refractaria y con afección a órganos de riesgo, encontrando que esta combinación es un tratamiento efectivo con una sobrevida global de 85%.	2+ NICE <i>Donadieu J, 2015</i>
	La respuesta completa se alcanzó muy despacio y todos los pacientes experimentaron toxicidad hematológica. Hasta el momento se considera que la cladribine mas ARA-C es la terapia de salvamento mas efectiva en los casos refractarios a QT convencional.	2+ NICE <i>Donadieu J, 2015</i>
	Se ha utilizado el trasplante de células tallo hematopoyéticas (TCTH) en paciente con compromiso multisistémico con involucramiento a órganos de riesgo y alta resistente a QT. El acondicionamiento de intensidad reducida, especialmente en pacientes que recibieron QT intensiva, justo antes del TCTH, puede reducir las muertes tóxicas y mejorar el desenlace.	3 NICE <i>Veys PA, 2015</i>




	Veys y cols, retrospectivamente evaluaron 87 pacientes con HCL de alto riesgo que habían sido sometidos a TCTH entre 1990 y 2013, con 2 regimenes de acondicionamiento, hasta el año 2000 la mayoría recibió acondicionamiento mieloablativo (CMA) y de estos sólo un 25% sobrevivió y el 55% de ellos presentó mortalidad relacionada al trasplante (MRT). A partir del año 2000 el acondicionamiento fue de intensidad reducida (CIR), sobreviviendo el 73%, sin embargo en la sobrevida a 3 años no hubo diferencia entre los 2 acondicionamiento 77% para CMA y 71% para CIR. Las recaídas fueron mayores para CIR que para MAC con 28% vs 8%, p=0.02.	3 NICE Veys PA, 2015
	Los investigadores concluyen que el TCTH puede ser una terapia curativa en 3 de cada 4 pacientes con HCL refractaria, sin embargo el regimen de acondicionamiento no está demostrado cual es el mas conveniente y se requieren más estudios clínicos controlados.	3 NICE Veys PA, 2015
	En el paciente con HCL refractaria, con compromiso multisistémico e involucramiento a órganos de riesgo y alta resistente a QT, se recomienda el TCTH, con el acondicionamiento de intensidad reducida, especialmente en pacientes que recibieron QT intensiva justo antes del TCTH.	C NICE Veys PA, 2015
	Al no contar en el cuadro básico, hasta el momento, con 2-clorodeoxyadenosina (2-CdA/Cladribine), se recomienda considerar TCTH en pacientes con HCL refractarios a QT.	Punto de buena práctica

4.3.6. Criterios de respuesta al tratamiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Para evaluar la respuesta al tratamiento ver Cuadro 9	2 NICE Haupt R, 2013
	Se recomienda evaluar la respuesta a tratamiento como: ENFERMEDAD NO ACTIVA: resolución de la enfermedad tanto por clínica, laboratorio e imagen	C

	<p>(sin evidencia de actividad)</p> <p>ENFERMEDAD ACTIVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad regresiva: regresión de signos y síntomas, sin lesiones nuevas • Enfermedad estable: persistencia de signos y síntomas sin presencia de nuevas lesiones • Progresión de la enfermedad: progresión de signos y síntomas / aparición de nuevas lesiones. <p>Cuadro 9</p>	<p>NICE</p> <p><i>Haupt R, 2013</i></p>
--	--	--

4.4. Secuelas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>A pesar de recibir un tratamiento adecuado los sobrevivientes de HCL pueden tener secuelas a largo plazo, algunas de las cuales se hacen evidentes tardíamente.</p> <p>Cuadro 10</p>	<p>2</p> <p>NICE</p> <p><i>Haupt R, 2013</i></p>
	<p>En un estudio retrospectivo se encontro que el 75% de los sobrevivientes presentaban secuelas a largo plazo. El 50% presentaba disfunción del eje hipotálamo/hipofisario, 20% disfunción cognitiva y el 17.5% afectación cerebelar</p>	<p>2</p> <p>NICE</p> <p><i>Satter E, 2008</i></p>
	<p>Martin A et cols realizaron un estudio retrospectivo en 31 niños, donde se registraron las secuelas a largo plazo. En más de la tercera parte de los pacientes se identificaron secuelas tardías y las más frecuentes fueron: disfunción endocrinológicas (diabetes insípida, alteraciones en el crecimiento), seguidas por alteraciones auditivas y ortopédicas. Las secuelas hepáticas, pulmonares y neurocognitivas, son menos frecuentes, pero cuando están presentes se asocian con alta morbilidad.</p>	<p>1</p> <p>NICE</p> <p><i>Martin A, 2014</i></p>






E	La enfermedad neurodegenerativa del SNC es generalmente una complicación tardía que se presenta de 5-15 años después del diagnóstico. Se caracteriza por disfunción cerebelar con nistagmus, disartria e hipotonía y puede progresar a tetraparesia espástica y parálisis pseudobulbar con o sin parálisis de nervios craneales. Los pacientes que cursan con diabetes insípida tienen riesgo >10% de presentar esta complicación.	3 NICE <i>Monserenusorn C, 2015</i>
R	Se recomienda que al paciente que concluyó el tratamiento para HCL se le dé seguimiento, a corto y largo plazo, para valorar datos de secuelas, en especial endocrinológicas, esqueléticas y neurológicas. Cuadro 10	B NICE <i>Martin A, 2014</i> C NICE <i>Haupt R, 2013 Satter E, 2008 Monserenusorn C, 2015</i>

4.5. Seguimiento para el paciente en vigilancia?


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Todos los pacientes con HCL requieren seguimiento a largo plazo para identificar recurrencia de la enfermedad o complicaciones tardías (diabetes insípida, deficiencias hormonales, secuelas ortopédicas, auditivas, orales, neurológicas y daño hepático y pulmonar).	2 NICE <i>Haupt R, 2013 Satter E, 2008</i>
E	El seguimiento, una vez terminado la quimioterapia de mantenimiento, dependerá del tiempo y manifestaciones clínicas al diagnóstico. Cuadro 11	2 NICE <i>Haupt R, 2013 Milkov M, 2011</i>
R	Se recomienda dar seguimiento, de acuerdo al tiempo transcurrido del cese del tratamiento y afectación a órganos al diagnóstico o durante su evolución. Ver cuadro 11	C NICE <i>Haupt R, 2013 Milkov M, 2011</i>

4.6. Criterios de referencia y contrareferencia

4.6.1. Criterios de referencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Todo paciente que presente dermatitis seborreica refractaria a tratamiento, otitis media y dermatosis referirlo al segundo nivel de atención que cuente con oncólogo o hematólogo pediatra o al tercer nivel de atención.	Punto de buena práctica
	Todo paciente en quien se detecten lesiones líticas en huesos referirlo al segundo nivel de atención que cuente con oncólogo o hematólogo pediatra o al tercer nivel de atención.	Punto de buena práctica
	Todo paciente que presente adenomegalias, viceromegalias referirlo al segundo nivel de atención que cuente con oncólogo o hematólogo pediatra o al tercer nivel de atención.	Punto de buena práctica
	Todo paciente en quien se sospeche HCL de primera vez o reactivación, referirlo al segundo nivel de atención que cuente con oncólogo o hematólogo pediatra o al tercer nivel de atención	Punto de buena práctica
	Paciente en control por pediatría de segundo nivel que presente secuelas tardías asociadas a HCL se refiere al especialista correspondiente	Punto de buena práctica

4.6.2. Criterios de contra-referencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Paciente con HCL, que ha finalizado el tratamiento y se ha mantenido por 5 años consecutivos en vigilancia, de acuerdo a normativa de cada institución, se contra refiere al segundo nivel de atención, independientemente de si hay oncólogo o hematólogo pediatra. El pediatra será el encargado de dar seguimiento cada año de acuerdo a recomendaciones de esta guía.	Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans en Edad Pediátrica para Segundo y Tercer Nivel de Atención**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **idiomas inglés y español**
- Documentos publicados los últimos **10 años**
- Documentos enfocados **a diagnóstico, clasificación, tratamiento, secuelas**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. Estrategia de búsqueda

5.1.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans en Edad Pediátrica para Segundo y Tercer Nivel de Atención** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizaron los términos **MeSh Histiocytosis, Langerhans-Cell**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **93 documentos de resultados**, de los cuales se utilizaron **37 documentos** para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
Histiocytosis, Langerhans-Cell/classification"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/complications"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/diagnosis"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/epidemiology"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/etiology"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/history"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/physiopathology"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/radiography"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Histiocytosis, Langerhans-Cell/therapy"[Mesh]) AND ((systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR	37 documentos obtenidos como resultado

Guideline[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND "2006/01/31"[PDat] : "2016/01/28"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))93 documentos	
Lilacs	0
National Guideline Clearinghouse	0

Algoritmo de búsqueda:

1. Histiocytosis, Langerhans-cell, histiocytosis: [Mesh]
2. Classification [subheading]
3. complications [subheading]
4. diagnosis [subheading]
5. epidemiology [subheading]
6. etiology [subheading]
7. history [subheading]
8. physiopathology [subheading]
9. radionuclide imaging [subheading]
10. radiography [subheading]
11. therapy [subheading]
12. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13. #1 AND # 12
14. 2006 [PDat]:2016 [PDat]
15. #13 AND # 14
16. Systematic [ptyp]
17. Review[ptyp]
18. Randomized Controlled Trial[ptyp]
19. Practice Guideline[ptyp]
20. Multicenter Study[ptyp]
21. Meta-Analysis[ptyp]
22. Guideline[ptyp]
23. Clinical Trial[ptyp]
24. #16 OR #17 OR # 18 OR #19 OR #20 OR #21 OR # 22 OR #23
25. #15 AND #24
26. Humans [Mesh]
27. #25 AND #26
28. English[lang] OR Spanish[lang]
29. #27 AND #28
30. Infant [MeSH Terms]
31. Child [MeSH Terms]
32. Adolescent [MeSH Terms]
33. #30 OR #31 OR #32
34. #29 AND #33
35. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) AND
(#14) AND (#16 OR #17 OR # 18 OR #19 OR #20 OR #21 OR # 22 OR #23) AND
#26 AND #28 AND (#30 OR #31 OR # 32) AND #34 (#29 OR #33)

5.2. Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación., Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Niveles de Evidencia, para estudios de Diagnóstico Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) 2009*

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
A	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
C	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
D	5	Opinión de expertas/os sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Visitado 28 agosto 2014

**Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

5.3. Cuadros o figuras

Cuadro 1 Manifestaciones clínicas

Órgano	Clínica
Lesiones óseas	Son frecuentes (80%), puede ser lesión única. En una radiografía simple se observa como lesión osteolítica. Se puede presentar dolor en el área afectada y signos locales de inflamación. Causa mas frecuente de vertebra plana en niños. Los huesos más afectados son los craneofaciales y vertebras. Se asocia a otitis crónica, pérdidas de piezas dentales, exoftalmo y compresión espinal
Piel	Se puede presentar hasta en el 60% de los casos, como único órgano afectado en el 10%. Similar a dermatitis seborreica con lesiones maculopapulares, eritematosas , placas y zonas descamativas en cuero cabelludo, tronco y pliegues. Puede afectarse la mucosa oral o genital.
Hígado	Hepatomegalia. Por falta de síntesis de proteínas se puede presentar hipoalbuminemia y tiempos de coagulación prolongados. Pueden cursar con elevación de transaminasas y colangitis esclerosante
Bazo	Esplenomegalia e hiperesplenismo
Sistema hematopoyético	Pueden cursar desde citopenias aisladas hasta pancitopenia, la manifestación mas común es la trombocitopenia.
Alteración del eje hipotálamo/hipofisiario	La manifestación mas común es la diabetes insípida, 24%, puede aparecer temprano o tardío. En ocasiones cursan con deficit de hormonas: crecimiento, tiroides, sexuales. Otras manifestaciones encontradas son galactorrea, alteración de pubertad (precoz o retrasada), del apetito, sueño y termorregulación.
Pulmón	Lesiones iniciales: granulomas peribronquiales, pueden ser transitorios o evolucionar a la destrucción alveolar, formación de microquistes, bulas y neumotorax.
Otros órganos	Pueden presentarse adenopatías, afectación del timo. Lesiones en tracto gastrointestinal que se manifiestan por diarrea con pérdida de proteínas. También pueden estar afectados tracto urinario, pancreas y otros órganos.

Haupt R, 2013

Cuadro 2 Diagnóstico diferencial por manifestaciones clínicas de HCL

Órgano afectado	Manifestaciones	Otras condiciones probables
Piel	Vesículas y bulas (más común en lactantes)	Eritema tóxico Herpes simplex Varicela
	Dermatitis: mas frecuente en: cuero cabelludo, área del pañal, áreas de pliegues (mas frecuente en lactantes mayores)	Dermatitis seborreica (eczema; por lo general sin petequias)
	Nódulos	Neuroblastoma Leucemia neonatal Mastocitosis Xantogranuloma juvenil
	Prurito Petequias	Escabiasis (otros miembros de la familia podrían estar afectados)
Hueso	Vértebra plana	Sarcoma de Ewing Osteomielitis séptica Osteomielitis multifocal crónica recurrente Leucemia Linfoma Aneurisma quístico óseo Xantogranuloma juvenil Osteoporosis
	Hueso temporal	Otitis media crónica Mastoiditis Colestoma Sarcoma de tejidos blandos
	Órbita	Infección aguda (celulitis preseptal) Quiste dermoide Rabdiomiosarcoma Neuroblastoma Enfermedad de Erdheim-Chester Tumor pseudoinflamatorio
	Otras lesiones líticas de huesos largos	Osteomielitis séptica Osteomielitis multifocal crónica recurrente Aneurisma quístico óseo Angiomatosis ósea (enfermedad de Gorham) Infección por micobacteria atípica Sarcoma osteogénico Sarcoma de Ewing
Pulmón	En particular sí hay síntomas sistémicos y nódulos cavitados	Infección cavitada por neumocistis jirovecii Infección por micobacterias u otras infecciones pulmonares Émbolo séptico
Hígado	Ictericia con hiperbilirrubinemia directa Hipoalbuminemia	Colangitis destructiva crónica Enfermedad metabólica Hemocromatosis neonatal Tóxico (síndrome de Reye) Enfermedad intestinal inflamatoria
Endocrino	Diabetes insípida	Tumor sistema nerviosos central Hipofisitis

Haupt R, 2013

Cuadro 3 Estudios de laboratorios e imagen

Estudios basales recomendados	
Biometría hemática completa (BHC)	Hemoglobina Cuenta de leucocitos y diferencial Cuenta de plaquetas
Química sanguínea	Urea Creatinina Nitrógeno ureico (BUN)
Pruebas de función hepática	Proteínas totales Albúmina Bilirrubinas Transaminasas (ALT y TGO) Fosfatasa alcalina Gamaglutiltransferasa
Estudios de coagulación	Tiempo de protrombina Tiempo de tromboplastina parcial/tiempo de tromboplastina parcial activado Fibrinógeno
Muestra de primera orina mañana	Gravedad específica Osmolalidad
Ultrasonido abdominal	Tamaño y estructura del hígado y bazo
Radiografías	Torax Serie ósea metastásica

Los estudios de imagen funcional como escaner óseo es opcional y pueden realizarse como complemento a la serie ósea metastásica. El PET scan ha demostrado ser una prueba funcional más en la identificación de lesiones de HCL y en la evaluación de la respuesta del paciente. Sin embargo el PET scan, es una prueba costosa y no está fácilmente disponible.

Haupt R, 2013

Cuadro 4 Estudios de laboratorio y de imagen para escenarios clínicos específicos

Escenario clínico	Estudios a realizar
Bicitopenia, pancitopenia o citopenia persistente sin explicación	Aspirado de MO y biopsia de hueso, excluir otras causas fuera de HCL
Disfunción hepática	La biopsia hepática sólo se recomienda si hay afectación hepática clínicamente significativa y el resultado puede hacer cambiar el tratamiento (ej. diferenciar HCL activa versus colangitis esclerosante)
Afectación pulmonar (Rx de tórax anormal o signos/síntomas sugestivos de afectación)	Tomografía computarizada de alta resolución Punción pulmonar
Tomografía anormal y hallazgos para HCL o sospecha de infección atípica	Lavado broncoalveolar: células CD1a positivo >5% es diagnóstico HCL Sí el lavado broncoalveolar no es diagnóstica se realiza biopsia pulmonar
Sospecha de lesiones en huesos craneofacial incluyendo maxilar y mandíbula	Resonancia magnética de cabeza*
Sospecha lesión vertebral	Resonancia magnética de columna
Alteraciones visuales o neurológicas	Resonancia magnética de cabeza* Evaluación neurológica Evaluación psiconeurológica
Sospecha de alteraciones endócrinas: baja talla, polidipsia, poliurea, síndromes hipotalámicos, pubertad precoz o retrasada	Evaluación neurológica, incluyendo prueba de privación de agua y pruebas dinámicas de hipófisis anterior y tiroides Resonancia magnética de cabeza*
Sospecha de alteraciones auditivas/mastoide	Estudios auditivos Resonancia magnética de cabeza*
Diarrea crónica inexplicable, falla en crecimiento o cualquier evidencia de mala absorción	Endoscopia y biopsia

*La resonancia magnética de cabeza deberá incluir: cerebro, eje hipotálamo/hipófisis y huesos craneofaciales. Es mandatorio utilizar medio de contraste intravenoso (Gadolinium)

Haupt R, 2013

Cuadro 5 estratificación clínica de HCL

Unisistémica Un solo órgano o sistema afectado	Multisistémica Mas de un órgano afectado con o sin compromiso órgano de riesgo	
Unisistémica: Unifocal y Multifocal 1. Hueso 2. Piel 3. Ganglio linfático 4. Pulmones 5. Sistema nervioso central 6. Otros (tiroides, timo)	Sin difusión orgánica	Con disfunción orgánica Bajo riesgo: Piel Hueso Ganglio linfático Hipófisis Alto riesgo: Hígado Bazo Sistema hematopoyético Pulmón

Satter E, 2008

Cuadro 6 Definición órganos de riesgo

Órgano afectado	Signos
Sistema hematopóyetico (con o sin afectación de la médula ósea)	1. Anemia: hemoglobina en lactantes < 9g/dl y en el resto población pediátrica <10g/dl (sin ser explicada por otra causa ej. deficiencia de hierro) 2. Leucopenia: leucocitos < de 4000/l 3. Trombocitopenia: plaquetas <100000
Bazo	Aumento de tamaño >2 cm bajo borde costal izquierdo en línea clavicular media
Hígado	Aumento de tamaño >3 cm bajo borde costal derecho en línea clavicular media Disfunción hepática (hipoproteïnemia <55g/l, hypoalbuminemia <25g/l, sin otras causas probables) Diagnóstico histopatológico
Pulmón	1. Cambios típicos en TC 2. Diagnóstico histopatológico/citológico

La afectación a médula ósea se demuestra con resultados positivos de CD1 en en frotis de MO. Se puede encontrar hemofagocitosis importante en casos graves que progresan rapidamente.

Haupt R, 2013

Cuadro 7 Protocolo A para HCL recurrente/reactivación

PROTOCOLO A (TERAPIA DE SALVAMENTO PARA HCL RECURRENTE/REACTIVACIÓN)	
INDUCCIÓN-	MANTENIMIENTO
	Ciclo a =ARA C – VCR-PSL
Ara-C (100 mg/m ² / día (en infusión de 6h). Días 1–5	a) Ara-C (150 mg/m ² / día (en infusión de 2h) en día 1
Vincristina (VCR) (0.05mg/kg/ día IV) en día 1	a) Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
Prednisolona (PSL) (2 mg/kg/día oral) Día 1–5	a) Prednisolona (2 mg/kg/día oral) en día 1–4
Cada 2 semanas por 3 ciclos	Ciclo b = MTX y PSL
	b) Metotrexato (1 mg/kg/día IV) en día 1
	b) Prednisolona (2 mg/kg/día oral) Días 1–3
	Alternar cada 2 semanas (a,b,a,b) por 6 meses

Morimoto A, 2006

CUADRO 8 PROTOCOLO B PARA HCL RECURRENTE/REACTIVACIÓN

PROTOCOLO B (TERAPIA DE SALVAMENTO PARA HCL RECURRENTE/REACTIVACIÓN)	
INDUCCIÓN-	MANTENIMIENTO
	Ciclo a =DXR, VCR y PSL
Doxorubicina (DXR) (35 mg/m ² / día IV) en día 1	Doxorubicina (35 mg/m ² / día IV) en día 1
Ciclofosfamida (CSF) (10 mg/kg/ día IV) días 1–5	Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
Vincristina (VCR) (0.05 mg/kg/día IV) en día 1	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) Días 1–5
	Ciclo b =MTX y PSL
Prednisolona (PSL) (2 mg/kg/día oral) días 1–5	Metotrexato (3 mg/kg/ día en infusión de 1-h) en día 1
Cada 2 semanas por 3 ciclos	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) días 1–3
	Ciclo c=CSF, VCR y PSL
	Ciclofosfamida (10 mg/kg/ día IV) en día 1
	Vincristina (0.05 mg/kg/día IV) en día 1
	Prednisolona (2 mg/kg/día oral) días 1–5
	Alternar cada 2 semanas (a,b,c,b,a,b,c,b) por 6 meses

Morimoto A, 2006

CUADRO 9 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Definición del estado de enfermedad		
Enfermedad no activa (ENA)	Sin evidencia de enfermedad	Resolución de todos los signos y síntomas
Enfermedad activa (EA)	Enfermedad regresiva	Regresión de signos y síntomas, sin lesiones nuevas
	Enfermedad estable	Persistencia de signos o síntomas, sin lesiones nuevas
	Enfermedad progresiva	Progresión de signos o síntomas y aparición de nuevas lesiones

Haupt R, 2013

CUADRO 10 PRINCIPALES SECUELAS A LARGO PLAZO

Secuelas a largo plazo	
Sistema nervioso central	Cambios neurodegenerativos: ataxia, disartria, alteraciones intelectuales, alteraciones en marcha. Alteración eje hipotálamo/hipofisario: hormona del crecimiento (retraso en crecimiento, pubertad precz o retrasada), tiroides y deficiencia de vasopresina (diabetes insípida).
Sistema óseo	Fracturas y colapsos vertebrales Deformidades ortopédicas: escoliosis, asimetría facial, asimetría de extremidades Pérdidas piezas dentales Pérdida audición Alteraciones visuales por protosis
Hígado	Colangitis esclerosante Falla hepática
Pulmón	Pneumotorax Fibrosis pulmonar Hipertensión pulmonar
Malignidades secundarias	Malignidades hematológicas Tumores sólidos

Haupt R, 2013

CUADRO 11-SEGUIMIENTO UNA VEZ TERMINADO EL TRATAMIENTO

	Frecuencia en el Primer año	A partir de los 2 años hasta completar 5 años
Evaluación clínica	Cada 6 semanas	Cada 6 meses
Talla, peso y estatus puberal	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Exámenes de laboratorio para pacientes con afectación orgánica: BHC, velocidad de sedimentación eritrocitaria, pruebas renales y de función hepática, osmolalidad urinaria	Cada 3 meses	Anual
Radiografías de huesos largos	Sólo si hay sospecha de nuevas lesiones o de reactivación de ya existentes	Sólo si sospecha de nuevas lesiones o de reactivación de ya conocidas
Estudios de audiología en el paciente con historia de afectación de mastoide/oído	Al cumplir un año de suspendido tratamiento	Al cumplir 5 años de suspendido tratamiento
En paciente con afectación pulmonar realizar pruebas de función pulmonar	Cada 6 meses	Sólo si sospecha progresión
Ultrasonido abdominal en paciente con afectación hepática	Cada 6 meses	Anual
Resonancia magnética cabeza sí el paciente ha cursado con diabetes insípida u otras endocrinopatías, o el que tiene riesgo de lesiones en SNC	Al cumplir un año de suspendido tratamiento	Cada 2 años
Evaluación neuropsicométrica en el paciente con afectación SNC	Al cumplir un año de suspendido tratamiento	Cada 2 años

Haupt R, 2013

FIGURA 1 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

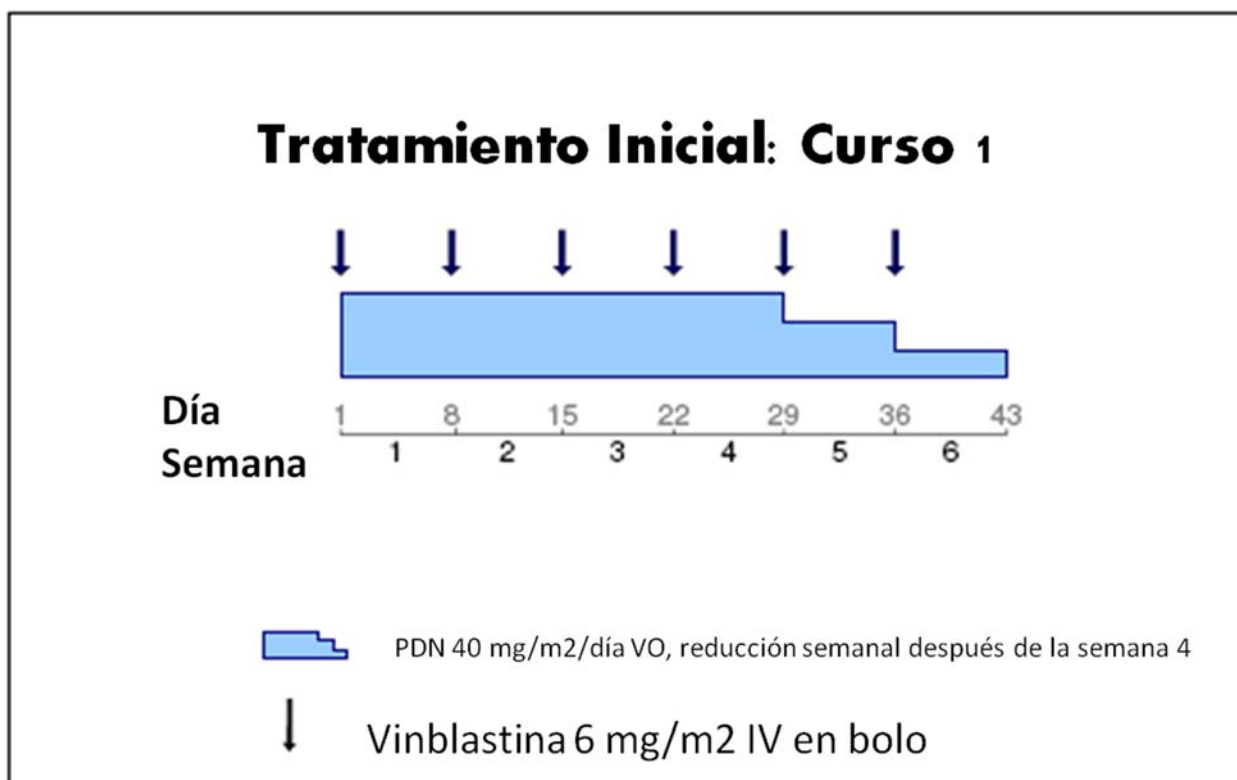
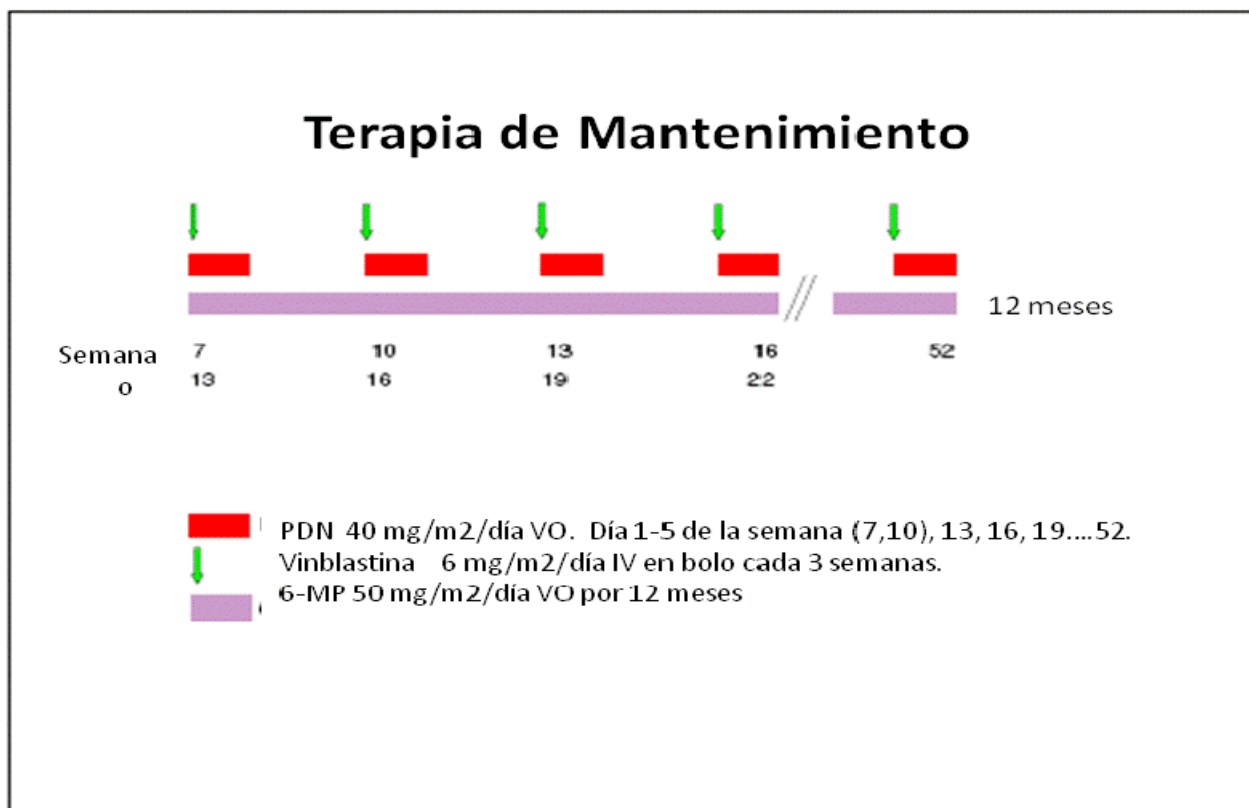
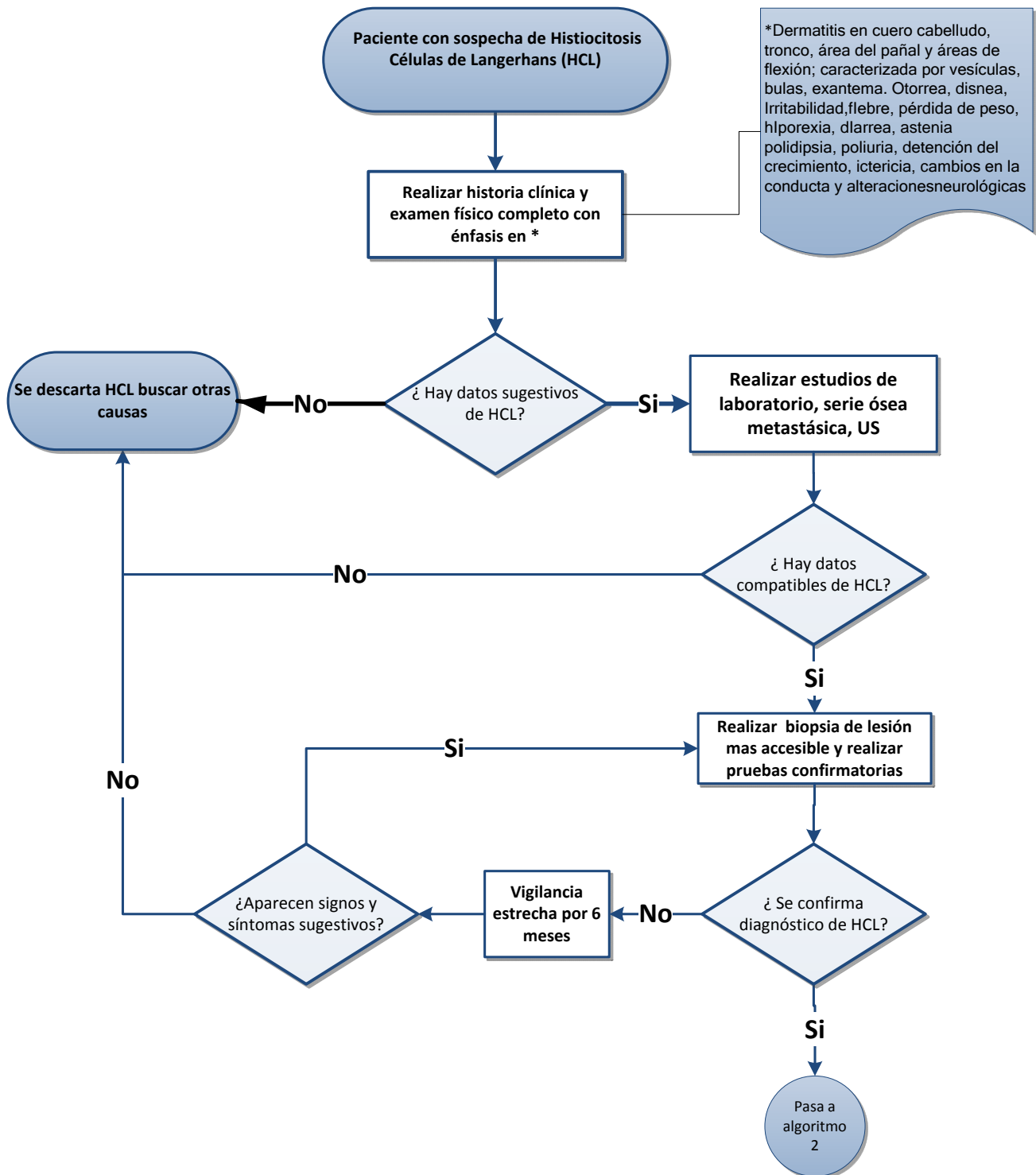
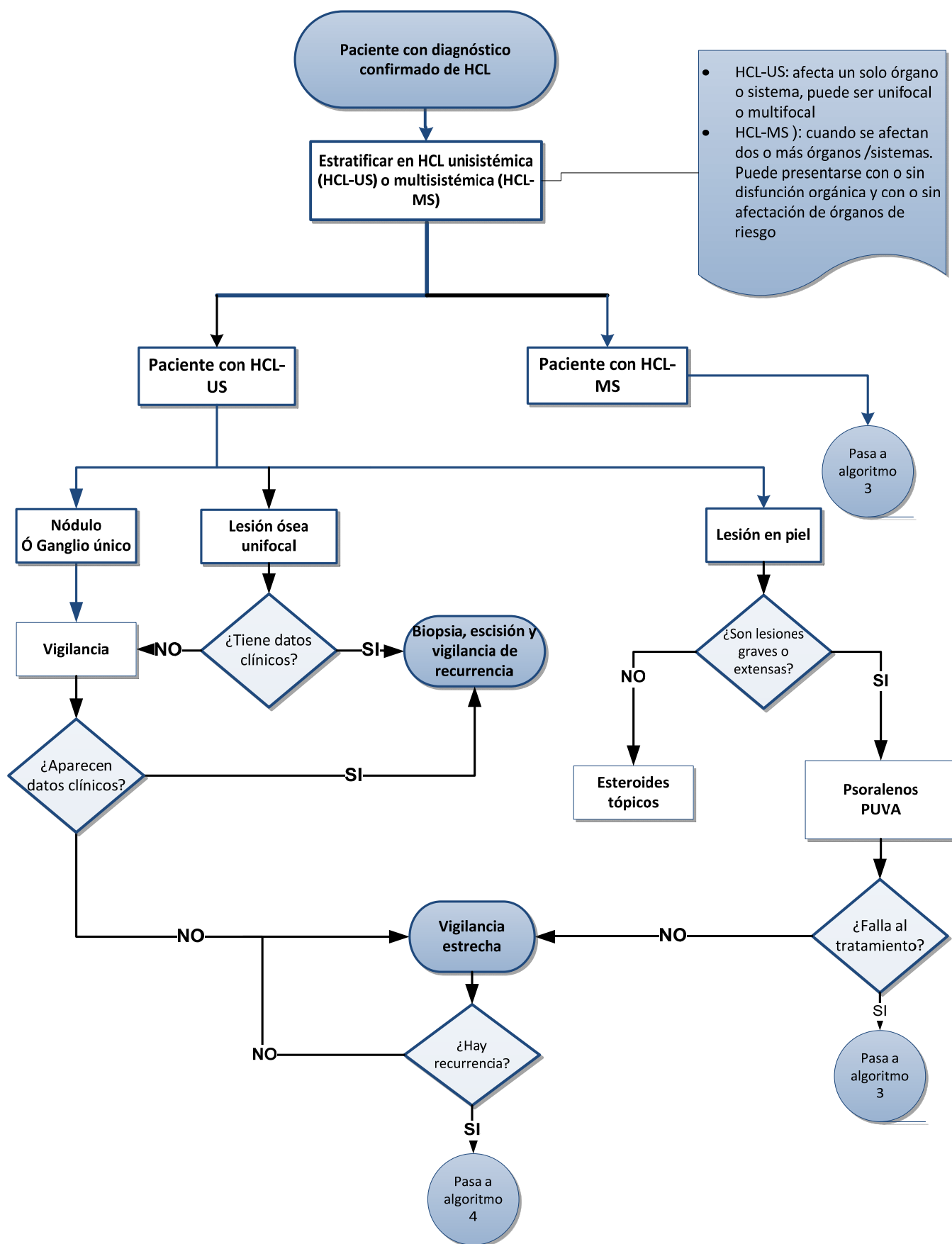


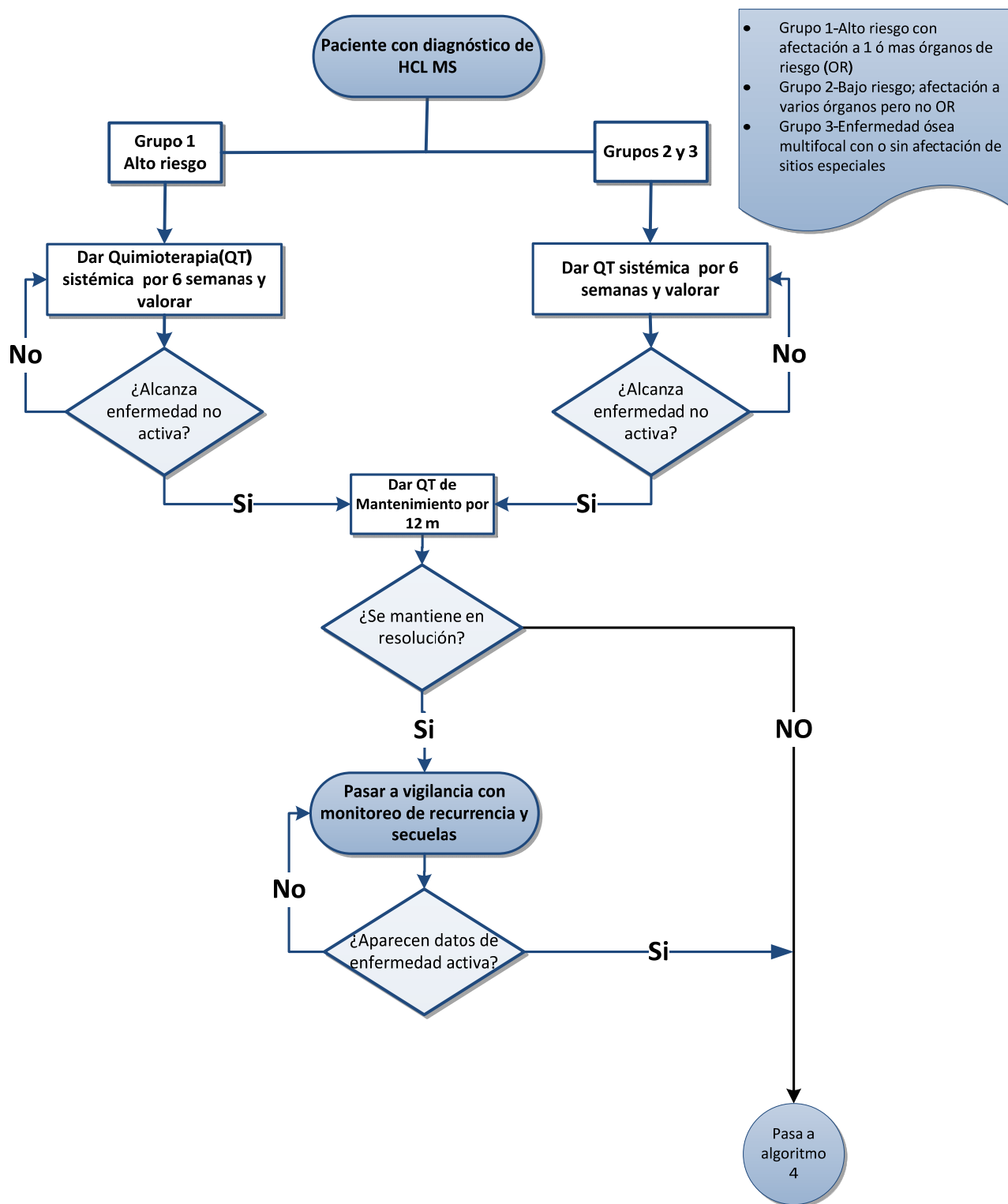
FIGURA 2 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

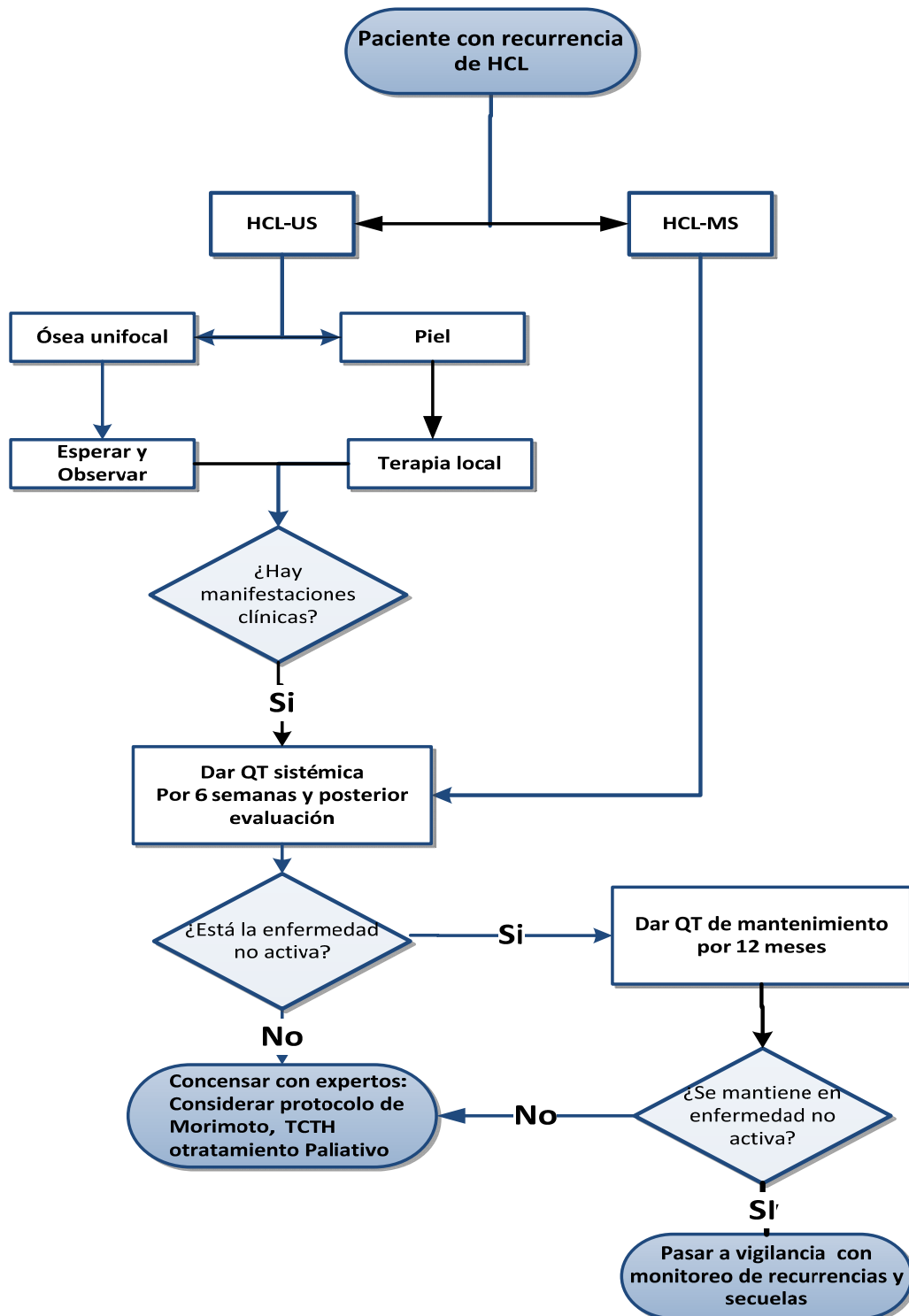


5.4. Diagramas de Flujo









5.5. Listado de Recursos

5.5.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Diagnóstico y Tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans en Edad Pediátrica para Segundo y Tercer Nivel de Atención** del **Cuadro Básico de IMSS**

Cuadro Básico de Medicamentos							
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.0472.00	Prednisona	40 mg/m ² /día	TABLETA Cada tableta contiene: Prednisona 5 mg Envase con 20 tabletas	Terapia temprana: 4 semanas 3 días semanalmente, por 12 semanas Tratamiento de mantenimiento: día 1-5 de la semana, por 52 semanas	Síndrome de Cushing, obesidad, coma hiperosmolar hiperglucemia, hipercatabolismo-muscular, catarata subcapsular posterior, glaucoma, gastritis, - hipoplasia suprarrenal, osteoporosis, infecciones, cicatrización retardada	La fenitoína, fenobarbital y rifampicina aumentan su biotransformación hepática. Los estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorción intestinal. Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica. Con diuréticos tiazídicos, furosemida y con anfotericina B se incrementa la hipocalcemia. Aumenta la biotransformación de isoniazida	Hipersensibilidad al fármaco, micosis sistémica. Precauciones: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, úlcera péptica, insuficiencia renal y hepática e, inmunosupresión
010.000.1770.00	Vinblastina	6 mg/m ² /dosis	SOLUCIÓN INYECTABLE. Cada frasco-ampulla con - liofilizado contiene: sulfato de vinblastina-10 mg. Envase con	Terapia temprana Semanalmente por 12 semanas. Tratamiento de mantenimiento: cada 3 semanas hasta completar	Hematológica: las mas frecuentes neutropenia, anemia y trombocitopenia con menor frecuencia. Neurológica: disfunción sensitiva y pérdida de reflejos tendinosos profundos. Cardiovascular:	En raras ocasiones, como parte de esquemas combinados de quimioterapia (con bleomicina y cisplatino) se han documentado infartos al	Precauciones. Reducción de dosis en caso de insuficiencia hepática

			un frasco ampola y ampolleta con 10 ml de diluyente	52 semanas	el más común es la hipertensión. En raras ocasiones se han documentado infartos al miocardio, enfermedades cerebrovasculares y fenómeno de Raynaud. Pulmonar: ocasionalmente edema agudo pulmonar. Gastrointestinal: mucositis, estomatitis y faringitis. Ocasionalmente dolor, anorexia, náusea, vómito, constipación, diarrea, enterocolitis hemorrágica e íleo. Endócrina: síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Dermatológica: alopecia, fotosensibilidad. Por extravasación es vesicante.	miocardio, enfermedades cerebrovasculares y fenómeno de Raynaud	
010.000.1776.00	Metotrexato	500 mg/m ² /dosis. 20 mg/m ² /dosis.	SOLUCIÓN INYECTABLE. Cada frasco-ampola con liofilizado contiene: metotrexato sódico equivalente a 500 mg de metotrexato. Envase con un frasco ampola	Terapia temprana: semanas 1, 3 y 5 IV Tratamiento de Mantenimiento: Semanalmente oral	Alergia: anafilaxia. Auditivos: tinnitus. Endocrinológica: diabetes. Neurológica: aracnoiditis química aguda, encefalopatía desmielinizante crónica. Disfunción cerebral aguda con altas dosis. Cardiovascular: hipotensión, derrame pericárdico, pericarditis. Gastrointestinal: anorexia, diarrea, gingivitis, glositis, mucositis. Hepática: elevación transitoria de transaminasas y bilirrubinas. Musculoesquelético: mialgias, artralgias. Dermatológica: dermatitis, fotosensibilidad hiperpigmentación, rash, acné, alopecia, eritema multiforme. Hematológica: mielosupresión. Pulmonar: pneumonitis, Renal: falla	Aspirina, penicilinas, AINES, probenecid, cefalosporinas, fenitoína Warfarina Suplementos de ácido fólico (disminuye el efecto citotóxico del metotrexato). L-asparaginasa (antagoniza la actividad anti-tumoral del metotrexato)	Lactancia. No se debe administrar durante la – lactancia. Embarazo. Categoría X.

					renal, azoemia, retención urinaria, nefropatía por hiperuricemia. Reproducción/sexual: en mujeres irregularidades menstruales, aborto, muertes fetales. En hombres con altas dosis oligospermia reversible con falla testicular.		
010.000.1761.00	Mercaptopurina	50 mg/m ² /día	TABLETA. Cada tableta contiene: mercaptopurina 50 mg Envase con 20 tabletas	Tratamiento mantenimiento: 52 semanas	Mielosupresión: anemia, neutropenia, trombocitopenia. Hepatotoxicidad con elevación de transaminasas y bilirrubinas. Mucositis, diarrea, hiperpigmentación, rash e hiperuricemia	Azatioprina, trimetoprim, alopurinol, BCG, equinacea, antagonistas de la Vitamina K,-tacrolimus,-pimecrolimus	Lactancia: contraindicado. Riesgo en el embarazo: categoría D Consideraciones especiales: reducir la dosis de 50-75% con el uso simultáneo de alopurinol. Renal: con depuración de creatinina 50 mL/min administrarse cada 48 h. Hemodiálisis administrarse cada 48 h. Insuficiencia hepática reducir la dosis.
010.000.5126.00	Metoxaleno (Psoraleno)	Dosis según protocolo	CAPSULA O TABLETA Cada capsula o tableta contiene: metoxaleno 10 mg. Envase con 30 capsulas o tabletas	Según protocolo	Fotosensibilidad, mareo, cefalea y náusea	Los fármacos fotosensibilizantes pueden producir efectos aditivos.	Hipersensibilidad al fármaco, enfermedades asociadas a fotosensibilidad y cáncer de piel. Riesgo embarazo C
010.000.1775.00	Citarabina (ARA-C).	Dosis según protocolo	SOLUCIÓN INYECTABLE: Cada frasco ampula o frasco ampula con liofilizado contiene: Citarabina 500 mg Envase con un	Según protocolo	Anorexia, astenia, náusea, vómito, leucopenia, infección agregada, trombocitopenia, diarrea, mareos, cefalea, hiperuricemia, nefropatía, alopecia, hemorragia gastro- intestinal, anemia megaloblástica, fiebre.	La radioterapia aumenta su eficacia pero también sus efectos tóxicos. Es incompatible con el metotrexato y con el fluorouracilo.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática o renal, infecciones, depresión de la médula ósea. Riesgo en el embarazo D

			frasco ampula o con un frasco ampula con liofilizado.				
010.000.0813.00	Hidrocortisona	Según protocolo	CREMA: Cada g contiene butirato de hidrocortisona 1mg. Envase de 15 g	Según protocolo	Ardor prurito, irritación y atrofia cutánea.	Hipersensibilidad al fármaco. Infecciones en piel y eczema.	Con otros corticoesteroides aumentan los efectos adversos Riesgo en el embarazo D
010.000.1766.00	Doxorubicina	Según protocolo	SUSPENSIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada equivalente a 20 mg de doxorubicina (2 mg/ml) Envase con un frasco ampula con 10 ml (2 mg/ml).	Según protocolo	Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, arritmias cardiacas, cardiomiopatía irreversible. Hiperuricemia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, esofagitis, alopecia. Hiperpigmentación en áreas radiadas.y celulitis o esfacelo si el medicamento se extravasa.	Hipersensibilidad al fármaco	Con estreptocinasa ya que aumenta los valores en sangre. No mezclar con heparina. Riesgo en el Embarazo D
010.000.1751.00 010.000.1751.01	Ciclofosfamida	Según protocolo	GRAGEA Cada gragea contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida. Envase con 30 grageas. Envase con 50 grageas	Según protocolo	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia,hepatitis.	Hipersensibilidad al fármaco	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, allopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos. Riesgo en el Embarazo D
010.000.1752.00			SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida. Envase con 5				

			frascos ampola.				
010.000.1768.00	Vincristina	Según protocolo	SOLUCIÓN INYECTABLE. Cada frasco ampola con liofilizado contiene: Sulfato de Vincristina 1 mg Envase con frasco ampola y una ampolleta con 10 ml de diluyente.	Según protocolo	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de peso, necrosis intestinal. Neurotoxicidad, anemia y leucopenia. Broncoespasmo, alopecia.	Hipersensibilidad al fármaco y a los alcaloides de la vinca, infecciones sistémicas, síndrome desmielinizante de Charcot-Merie Tooth, insuficiencia hepática y pacientes que estén recibiendo radioterapia en campos que incluyan el hígado.	Con medicamentos neurotóxicos y bloqueadores de canales de calcio aumentan efectos adversos. Incrementa el efecto de metotrexato. Riesgo en el Embarazo D
010.000.2482.00	Prednisolona	Según protocolo	SOLUCION ORAL. Cada 100 ml contienen: Fosfato sódico de prednisolona equivalente a 100 mg de prednisolona. Envase con frasco de 100 ml y vaso graduado de 20 ml.	Según protocolo	Hirsutismo, facies lunar, estrías cutáneas, acné, hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, mayor susceptibilidad a las infecciones, úlcera péptica, miopatía, trastornos de la conducta, catarata subcapsular posterior, osteoporosis, obesidad y supresión adrenal.	Hipersensibilidad al fármaco o a la prednisona y procesos infecciosos sistémicos	Riesgo en el Embarazo C. La rifampicina, barbitúricos y fenitoina, acortan la vida media de eliminación. Los anticonceptivos orales pueden prolongar su vida media.

5.6. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):		Histiocitosis de Células de Langerhans	
CIE-9-MC / CIE-10		C76.0	
Código del CMGPC:		IMSS-366-16	
TÍTULO DE LA GPC			
Diagnóstico y Tratamiento de Histiocitosis de Células de Langerhans en Edad Pediátrica para Segundo y Tercer Nivel de Atención			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Desde recién nacidos a adolescentes. Ambos sexos	Hospitales, médicos especialistas: pediatría; hematología y oncología pediátrica	Segundo y Tercer Nivel de Atención	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			
En la historia clínica interroga y consigna antecedentes o presencia de síntomas en piel, pulmón, hígado, hueso y sistema nervioso central			
Realiza el examen físico de forma completa con registro en el expediente clínico de temperatura, peso y talla. Consigna la exploración de la piel con descripción de las lesiones cutáneas, presencia o no de ictericia, palidez. Si hay o no, linfadenopatía, otorrea, proptosis, lesiones del paladar y encías, inflamación de tejidos blandos, lesiones de mucosa genital y anal, taquipnea, tiraje intercostal, ascitis, y tamaño de hígado y bazo.			
Los exámenes de laboratorio basales incluyen biometría hemática completa (BHC), proteínas totales, albumina, bilirrubinas, alaninaglutamiltrasnferasa, transaminasa glutámico oxalacética (TGO-AST), transaminasa glutámico pirúvica (TGP-ALT), fosfatasa alcalina, gamaglutatíontranferasa (GT) nitrógeno ureico (BUN), creatinina, electrolitos séricos, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno, velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSE), examen general de orina incluyendo densidad y osmolaridad			
Para el diagnóstico definitivo al paciente con sospecha de HCL le realiza biopsia del órgano más accesible: piel, hueso o ganglio con inmunofenotipo para CD-1a y langerina (CD 207).			
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Da tratamiento sistémico en enfermedad multisistémica (MS) con o sin afección de órganos de riesgo y en enfermedad unisistémica (US) con lesiones localizadas en sitios especiales y en las multifocales óseas.			
Utiliza como tratamiento de primera línea de HCL multisistémica : Quimioterapia (QT) de inducción con VBL: 6 mg/m2 intravenoso (IV). en bolo, semanal por 6 semanas. PDN 40 mg/m2/día vía oral dividida en tres dosis por 4 semanas con disminución gradual en las siguientes dos semanas. Después de las primeras 6 semanas de tratamiento, evalúa remisión de la enfermedad y continua con tratamiento de mantenimiento según resultados			
Cuando el pacientes alcanza remisión completa (RC) continúa con QT de mantenimiento por 12 meses. Quimioterapia mantenimiento con: VBL 6 mg/m2 IV en bolo, una dosis cada 3 semanas. PDN 40 mg/m2/día vía oral dividida en tres dosis x 5 días cada 3 semanas. 6 mercaptopurina (6MP) 50 mg/m2 x día sin suspender.			
VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO			
Da seguimiento, de acuerdo al tiempo transcurrido del cese del tratamiento y afectación a órganos al diagnóstico o durante su evolución			
Le da seguimiento a largo plazo para identificar recurrencia de la enfermedad o complicaciones tardías (diabetes insípida, deficiencias hormonales, secuelas ortopédicas, auditivas, orales, neurológicas y daño hepático y pulmonar			
A partir de los 3 meses de vigilancia le realiza: PET/CT scan o estudios de imagen focalizados a los sitios originales de enfermedad y lo repite cada 3m por un año y luego continúa cada año.			
Realiza evaluación integral cada 6 meses por 3 años más y luego continua con evaluaciones anuales			
CRITERIOS DE EVALUACIÓN			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			

Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

6. GLOSARIO

Diabetes insípida: producción excesiva de orina diluida (densidad urinaria) como consecuencia de una secreción de la hormona antidiurética (HAD) ausente o disminuída, la cual se produce en la glándula pituitaria (hipófisis) o por una insensibilidad del riñon a esta hormona.

Exoftalmos: protrusión de uno o ambos ojos

Histiocitosis: a proliferative disorder of inflammatory cells derived from the macrophage or dendritic cell lineage

Células deLangerhans: es una célula dendrítica de la epidermis presentadora de antígeno

Linfadenopatía: aumento de tamaño de los ganglios linfáticos que por lo general se asocia a infiltración celular.

Mastoiditis: infección del hueso mastoide, que se encuentra detrás de la oreja, generalmente secundario a una otitis media muy agresiva o mal tratada.

Otitis media: infección del oído medio

Panhipopituitarismo: constelación de signos y síntomas of clinical signs and symptoms resulting from a global decrease, or loss, of pituitary hormona secreción

Terapia temprana: período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica significativa y respuesta sostenida en un paciente con enfermedad activa

Mantenimiento: período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tienen el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad

Respuesta al tratamiento: definición del estado de la enfermedad y se clasifica en:

Enfermedad no activa: no evidencia de enfermedad, resolución de todos los signos o síntomas

Enfermedad activa:

Enfermedad regresiva: regresión de signos o síntomas, sin lesiones nuevas

Enfermedad estable: persistencia de signos o síntomas, sin lesiones nuevas

Enfermedad progresiva: progresión de signos o síntomas y/o aparición de nuevas lesiones

Criterios de respuesta: se dividen en:

Mejor: resolución completa, enfermedad no activa

Regresión: enfermedad activa mejor

Intermedia: mixta, lesiones nuevas en un sitio, regresión en otro sitio

Estable: sin cambios

Peor: progresión (en la progresión de la enfermedad ósea aislada se define como la aparición de nuevas lesiones óseas o lesiones en otros órganos)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):E19-22.
2. Akefeldt SO, Finnström O, Gavhed D, Henter JL. Langerhans cell histiocytosis in children born 1982-2005 after in vitro fertilization. *Acta Paediatr*. 2012 Nov;101(11):1151-5.
3. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2012 Jan;156(2):163-72.
4. Baptista AM, Camargo AF, de Camargo OP, Odone Filho V, Cassone AE. Does adjunctive chemotherapy reduce remission rates compared to cortisone alone in unifocal or multifocal histiocytosis of bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Mar;470(3):663-9.
5. Berliner N, Rollins BJ. Congenital and Acquired Disorders of Macrophages and Histiocytes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):xiii-xv.
6. Braier J, Rosso D, Pollono D, Rey G, Lagomarsino E, Latella A, et al. Symptomatic bone langerhans cell histiocytosis treated at diagnosis or after reactivation with indomethacin alone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jul;36(5):e280-4.
7. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84.
8. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Salvage Group of the Histiocyte Society. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood*. 2015 Sep 17;126(12):1415-23.
9. Donadieu J. A single-centre study can improve our knowledge of a rare disease! As exemplified by studies in Langerhans' cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2005 Aug;94(8):1010-1.
10. Freebody J, Wegner EA, Rossleigh MA. 2-deoxy-2-((18F)fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in paediatric oncology. *World J Radiol*. 2014 Oct 28;6(10):741-55.
11. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control*. 2014 Oct;21(4):328-34.
12. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):175-84.
13. Hussein MR. Skin-limited Langerhans' cell histiocytosis in children. *Cancer Invest*. 2009 Jun;27(5):504-11.
14. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Soto Ares G, Cotten A, et al. Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013 Oct;4(5):569-79.
15. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32(4):615-9.
16. Lee JW, Shin HY, Kang HJ, Kim H, Park JD, Park KD, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of Langerhans cell histiocytosis: 22 years' experience of 154 patients at a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Apr;31(3):293-302.
17. Liu DG, Zhang YX, Li F. Multisystem Langerhans cell histiocytosis with liver dysfunction as the first presentation: A case report. *Oncol Lett*. 2012 Feb;3(2):391-394.
18. Martin A, Macmillan S, Murphy D, Carachi R. Langerhans cell histiocytosis: 23 years paediatric experience highlights severe long-term sequelae. *Scott Med J*. 2014 Aug;59(3):149-57.
19. McCarville MB. The child with bone pain: malignancies and mimickers. *Cancer Imaging*. 2009 Oct 2;9 Spec No A:S115-
20. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011 Apr 1;13(2):75-86.
21. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):853-73.
22. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):613-9.

23. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, et al. LCH Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):110-5.
24. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM*. 2011 Feb;104(2):89-96.
25. Pollono D1, Rey G, Latella A, Rosso D, Chantada G, Braier J. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jun 15;48(7):696-9.
26. Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, McCarville MB, Jeha S. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):703-6.
27. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr*. 2012 Jul;161(1):129-33.
28. Samuel AM. PET/CT in pediatric oncology. *Indian J Cancer*. 2010 Oct-Dec;47(4):360-70.
29. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol*. 2008 May-Jun;25(3):291-5.
30. Sieni E, Barba C, Mortilla M, Savelli S, Grisotto L, Di Giacomo G, et al. Early Diagnosis and Monitoring of Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0131635.
31. Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beaupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):479-87.
32. Singh T, Satheesh CT, Appaji L, Aruna Kumari BS, Mamatha HS, Giri GV, et al. Langerhan's cell histiocytosis: A single institutional experience. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2010 Apr;31(2):51-3.
33. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, Ablu O. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jul;61(7):1329-35.
34. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, Jeng M, Jubran R. An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Dec 15;59(7):1324-6.
35. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):711-8.
36. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child*. 2009 Nov;94(11):904-8.
37. Zhang Y, Zhao C, Liu H, Hou H, Zhang H. Multiple metastasis-like bone lesions in scintigraphic imaging. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:957364.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría de salud y Secretaría de Marina** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro** que participó en los procesos de **validación, verificación** su valiosa colaboración en esta guía.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria				
	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE				
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero				
	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE				

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador