

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Actualización
2018

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
SARCOMA DE EWING
EN PEDIATRÍA

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES
CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-SS-379-18

Avenida Paseo de la Reforma No. 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc,
C. P. 06600, México, Ciudad de México.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright **Secretaría de Salud**. “Derechos Reservados”. Ley Federal del Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

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. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés 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 del sarcoma de Ewing en pediatría**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; **2018** [fecha de consulta]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-379-18/ER.pdf>

Actualización: **parcial**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2018

COORDINACIÓN				
Dra. Alejandra Jimena García Velázquez	Oncología pediátrica	Hospital Regional 1 de Octubre, ISSSTE	Médico adscrito	Consejo Mexicano de Oncología (CMO) Consejo Mexicano de Pediatría (CMP)
AUTORÍA				
Dr. Miguel Ángel Palomo Collí	Oncología pediátrica	Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)	Médico adscrito	CMO CMP
Dra. Roció Cárdenas Cardos	Oncología pediátrica	Instituto Nacional de Pediatría (INP)	Jefe de Servicio de oncología pediátrica	CMO CMP
Dra. Liliana Velasco Hidalgo	Oncología pediátrica	INP	Médico Adscrito	CMO CMP
Dr. Luis Enrique Juárez Villegas	Oncología Pediátrica	Hopital Infantil de Méxco Federico Gomez (HIMFG)	Jefe de Servicio oncología pediátrica	CMO CMP
Dra. Alejandra Jimena García Velázquez	Oncología pediátrica	Hospital Regional 1 de Octubre, ISSSTE	Médico adscrito	CMO CMP
Dr. Luis Cruz Benitez	Cirugía oncológica	Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca	Jefe de Servicio de cirugía	CMO
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Lic. V. Beatriz Ayala Robles	Bibliotecología	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Jefa de la Biblioteca Dr. Horacio Rubio Palacios	
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Roberto Rivera Luna	Oncología pediátrica	INP	Subdirector de Hemato oncología	Sistema Nacional de Investigadores Nivel III CMO/CMP Academia Mexicana de Medicina
Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza	Oncología pediátrica	Hospital Infantil de Sonora	Jefe de departamento de oncología	Consejo Mexicano de Oncología Consejo Mexicano de Pediatría Academia Mexicana de Pediatría

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales.....	5
1.1.	Metodología.....	5
1.1.1.	Clasificación.....	5
1.2.	Actualización del año 2013 al 2018.....	6
1.3.	Introducción.....	7
1.4.	Justificación.....	15
1.5.	Objetivos.....	16
1.6.	Preguntas clínicas.....	17
2.	Evidencias y Recomendaciones.....	18
2.1.	Promoción a la salud.....	19
2.2.	Diagnóstico.....	20
2.3.	Tratamiento.....	24
3.	Anexos.....	37
3.1.	Diagramas de flujo.....	37
3.1.1.	Algoritmos.....	37
3.2.	Listado de Recursos.....	41
3.2.1.	Tabla de Medicamentos.....	41
3.3.	Protocolo de Búsqueda.....	49
3.3.1.	BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	49
1.1	BÚSQUEDA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	51
3.1.	BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	51
3.2.	Escalas de Gradación.....	53
3.3.	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	55
4.	Glosario.....	57
5.	Bibliografía.....	59
6.	Agradecimientos.....	63
7.	Comité Académico.....	64
8.	Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador.....	65
9.	Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica.....	66

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-SS-379-18	
Profesionales de la salud	Oncólogo Pediatra, Cirujano Oncólogo, Pediatra
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C41.9 Sarcoma de Ewing
Categoría de GPC	Primero, segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Pediatras, Oncólogos pediatras, Cirujanos oncólogos pediatras, radioterapeuta pediatra
Tipo de organización desarrolladora	Secretaría de Salud Federal Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez Instituto Nacional de Pediatría Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca Hospital Regional 1° Octubre, ISSSTE
Población blanco	Menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmatorio de sarcoma de Ewing
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Secretaría de Salud Federal Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez Instituto Nacional de Pediatría Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca Hospital Regional 1° Octubre, ISSSTE
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: <Código del anexo de intervenciones en salud de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena versión>. <Intervención>.
Impacto esperado en salud	- Incrementar el diagnóstico oportuno de niños con sarcoma de Ewing - Disminuir la mortalidad ocasionada por sarcoma de Ewing - Disminuir la morbilidad en niños por sarcoma de Ewing
Metodología¹	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	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, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: Julio 2018 Número de fuentes documentales utilizadas: <número total de fuentes vigentes de la guía original, del periodo al periodo> y número total de las fuentes utilizadas en la actualización, del periodo al periodo: del 2005 a 2018, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 11 Revisiones sistemáticas: 7 Ensayos clínicos: 12 Pruebas diagnósticas: 0 Estudios observacionales: 6 Otras fuentes seleccionadas: 7
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. INER Validación de la GPC por pares clínicos. INP Y Hospital Infantil de Sonora
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2018. 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 integración de esta guía se puede consultar la siguiente liga: http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/herramientas_desarrollo_GPC.html.

1.2. Actualización del año 2013 al 2018

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

- Título desactualizado: **Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en niños**
 - Título actualizado: **Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría**
1. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en: (Dejar el nombre del abordaje en que sufrió el actualización, eliminar donde no sufrió actualización):
 - **Promoción de la salud**
 - **Prevención**
 - **Diagnóstico**
 - **Tratamiento**
 - **Pronóstico**
 - **Desenlace**

1.3. Introducción

El sarcoma de Ewing (SE) es el segundo cáncer de hueso más común en la edad pediátrica, actualmente se engloba en un grupo de enfermedades llamada familia de tumores del sarcoma de Ewing (Pizzo P, 2015).

Los tumores óseos corresponden al 6% a 7% del cáncer en edad pediátrica; el más común es el osteosarcoma, seguido del SE, este representa el 3.5% del cáncer en pacientes de 10 a 14 años de edad y 2.5% de pacientes entre 15 y 19 años de edad (Pizzo P, 2015; Pecorino L, 2012; Bleyer A, 2006).

La incidencia anual mundial en menores de 20 años es de 2.9 casos por millón. En México los tumores óseos representan como grupo el 5.3% de las neoplasias malignas en el grupo etario de 0 a 15 años de edad. Son más comunes en el género masculino con una relación 1.2:1 (Bleyer A, 2006).

Su pico de incidencia es entre los 10 y los 15 años de edad pero hasta el 30% de los casos pueden presentarse en pacientes menores de 10 años de edad. El SE es más común en caucásicos y es raro en la raza negra y asiática (Bleyer A 2006; Stiller C, 2006).

Inicialmente se creía que el SE y el TNEP eran entidades diferentes, en 1918 Stout describió un tumor con características clínicas de sarcoma pero compuesto por células pequeñas y redondas que se acomodaban en rosetas, se le llamo inicialmente neuroepitelioma y posteriormente TNEP. El SE fue descrito inicialmente por James Ewing en 1921 como un tumor indiferenciado que involucra la diáfisis de los huesos largos y que a diferencia del ostosarcoma era radiosensible (Pizzo P, 2015; Pecorino L 2012).

La organización Mundial de la salud reconoce como una entidad única al sarcoma de Ewing óseo, sarcoma de Ewing extraóseo, tumor de Askin de la pared torácica y el tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP), siendo una neoplasia agresiva, poco diferenciada y con una histogénesis común que se les conoce como la familia de tumores del sarcoma de Ewing ya que comparten características histológicas y moleculares similares.

Factores de Riesgo

Una minoría de casos de SE se ha relacionado a síndromes de predisposición a cáncer, en un estudio de 1 120 niños con cáncer se realizó una secuenciación genética para determinar la contribución de mutaciones de predisposición de la línea germinal en la aparición de la enfermedad, de 46 pacientes con sarcoma de Ewing, solo 5 mostraron mutaciones, 3 en TP53 asociado a síndrome de Li-Fraumeni y 2 al gen RET, asociado a neoplasia endocrina múltiple (Zhang J, 2015).

Un metaanálisis demostró que el SE puede ser más común en los niños que padecieron de hernias inguinales, se incluyeron 357 pacientes y 740 controles, se encontró que los niños afectados tenían más probabilidad de haber tenido una hernia en la infancia, la asociación fue más fuerte con las hernias inguinales, el mecanismo de asociación es incierto (Valery P, 2005).

Biología Molecular

El SE se caracteriza por una translocación recíproca entre los cromosomas 11 y 22. En el cromosoma 22 se codifica la proteína EWSR1 y en el cromosoma 11 se codifica a la proteína FLI1.

La t (11; 22) (q24; q12) está presente en el 85% de los casos y por lo tanto es considerada patognomónica para el diagnóstico de la enfermedad; En esta translocación se fusiona la porción 5' del gen EWSR1 en el cromosoma 22 con la porción 3' del gen FLI1 en el cromosoma 11, esto puede determinarse utilizando reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR) o por hibridación in situ (FISH) (De Alava E, 2000).

La determinación de esta translocación correlaciona con la expresión de la sialoglicoproteína CD99 en la superficie de las células.

El 15% de los casos carecen de la translocación característica, la segunda translocación más frecuente es la t (21; 22) (q22;q12) que corresponde al 5% de los casos, y resulta de la fusión de EWSR1-ERG. Otras translocaciones menos comunes son t (7; 22) (EWSR1/ETV1), t (17; 22) (EWSR1/ETV4) y t (2; 22) (EWSR1/FEV) (Daher R, 2001).

Para la identificación de las translocaciones moleculares más comunes en el sarcoma de Ewing se requiere muestra de tejido fijada en formaldehído e incluido en parafina y muestra de tejido congelada. Los dos métodos diagnósticos más utilizados son FISH y PCR TR (De Alava E, 2000; Daher R, 2001; Crompton B, 2014).

La fluorescencia por hibridización in situ, llamada comúnmente FISH, utiliza sondas de DNA marcado para hibridar específicamente las regiones cromosómicas implicadas. Para los tumores sólidos que son positivos a traslación, en una minoría de los casos el producto de fusión es resultado de una mutación de inserción, más que una traslación propiamente, estos casos pueden presentarse como un falso negativo. El PCR TR detecta el producto de fusión y por lo tanto detectaría estos casos.

Hay mucha variabilidad en los puntos de ruptura lo que resulta en variantes de la proteína de fusión EWSR1-FLI1, sin embargo estas variantes no parecen tener significancia pronóstica. La técnica de FISH puede identificar el punto de ruptura de EWSR1 o el locus de FUS, o la fusión de EWSR1 con FLI1; por otra parte mediante PCR-RT se pueden identificar los transcritos de RNA del producto de fusión. Idealmente se deben de solicitar ambos métodos en todos los pacientes (Crompton B, 2014).

Las translocaciones asociadas al SE dan como resultado la producción de proteínas quiméricas que contienen el dominio amino terminal de la proteína EWS normal fusionado con el dominio de unión ácido nucleico del compañero de translocación del factor de transcripción (Hancock J, 2008).

Se sugieren algunos mecanismos posibles por los que las proteínas quiméricas contribuyen a la transformación neoplásica y al crecimiento celular, algunos pueden actuar como factores de transcripción, alterando la regulación de genes involucrados con las vías de señalización celular, proliferación, apoptosis, invasión tisular y metástasis.

Las proteínas de fusión de EWS-FLI1 también incrementan la actividad de la telomerasa en sarcoma de Ewing, en las células somáticas normales la actividad de la telomerasa es casi indetectable, el incremento en la actividad de la telomerasa en las células malignas correlaciona con la estabilización

de la longitud del telómero y por lo tanto en la capacidad de la célula de dividirse indefinidamente e inmortalizarle.

Existe un grupo de tumores denominados Ewing like, que se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas, histológicas y radiológicas similares al SE, pero que no presentan la translocación característica o los otros rearrreglos que involucran el gen EWSR1 en el cromosoma 22 y son menos del 5% de todos los casos. En este grupo de pacientes se han detectado alteraciones como t (4; 19), t (10; 19) con productos de fusión BCOR-CNB3 y CIC-DUX1. La importancia de reconocer este grupo de pacientes está en que se ha asociado a un pronóstico desfavorable y posiblemente no se beneficien del mismo tratamiento que los tumores de la familia de sarcoma de Ewing; Se ha identificado que los tumores Ewing like son más comunes en pacientes en la segunda década de la vida, con predisposición al género masculino en una relación 2:1, el curso clínico es agresivo y la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica, en cuanto a su presentación, es más común que sean primarios de tejidos blandos y por extensión afecten hueso. Por sus características moleculares, y ya que todos tienen características histológicas similares por patología con el sarcoma de Ewing fusión positivo, con expresión de CD99, la única manera de diferenciar este grupo de pacientes es por medio de FISH y PCR TR (De Alava E, 2010; Daher R, 2001; Crompton B, 2014; Hancock J, 2008; Meyer J, 2008).

Presentación Clínica

El SE puede presentarse en cualquier edad, pero más del 50% de los pacientes son adolescentes, siendo la mediana de presentación 15 años (Pizzo P, 2015).

El esqueleto axial está afectado en el 54% de los casos (pelvis 25%, costillas 12%, columna 8%, clavícula 1%), el esqueleto apendicular en el 45% de los casos (fémur 16%, tibia 7%, humero 5%) y otros huesos en menos del 1% de los casos. Los SE extraóseos surgen de los tejidos blandos y representan el 15% de los casos (Pizzo P, 2015).

El síntoma más frecuente es dolor loco-regional, que tiende a exacerbarse durante el ejercicio y disminuir con el reposo, pero no desaparece por completo; también es común que posterior a un trauma leve inicie la sintomatología, otro síntoma frecuente que generalmente inicia semanas después del inicio del dolor es un tumor palpable.

La duración de los síntomas antes del diagnóstico definitivo puede ser de semanas o incluso meses, hay estudios que demuestran que el tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico puede ser hasta de 9 meses (Pecorino L 2012).

Otra característica de los pacientes con enfermedad metastásica o avanzada es la presencia de síntomas constitucionales, del 10 al 20% de los pacientes pueden presentarse con fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia y anemia; La presencia de estos síntomas se relaciona con la liberación de interleucinas por las células tumorales.

El 75 - 80% de los pacientes presentan enfermedad localizada, y 25% pacientes tendrán metástasis al diagnóstico, de estos el 10% a pulmón, 10% a médula ósea y 5% combinada. Los pacientes con enfermedad pélvica son más propensos a presentar enfermedad metastásica comparado con otros sitios (25 vs 16%) (Pizzo P, 2015).

El dolor óseo sin un antecedente de trauma que explique los síntomas, que dura más de un mes, que persiste durante la noche y que este acompañado de otros síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso, debe de ser referido para su abordaje diagnóstico lo más pronto posible. Hay algunas diferencias epidemiológicas y de sintomatología que diferencian el sarcoma de Ewing del osteosarcoma **(cuadro 1)**.

Estudios de laboratorio

No hay ningún examen de laboratorio que sea específico para identificar el SE, pueden estar elevadas la deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y velocidad de sedimentación globular. En casos de infiltración a médula ósea puede presentarse anemia moderada o leucocitosis, pero ninguno de estos resultados es específico o debe guiar la sospecha diagnóstica a SE. Los niveles elevados de deshidrogenasa láctica se han relacionado con el volumen tumoral (Pizzo P, 2015).

Estudios de Gabinete

El sitio de afección ósea es en la diáfisis de los huesos largos.

El primer estudio que se debe solicitar es una radiografía comparativa del hueso afectado, en donde se encuentran datos sospechosos de malignidad como osteolisis, y reacción perióstica. La reacción perióstica característica produce capas de hueso reactivo, descrito como imagen de capas de cebolla.

La corteza es el sitio de la lesión a menudo se expande y el periostio es desplazado por el tumor subyacente, lo que da como resultado la imagen característica de triángulo de Codman. Las fracturas en terreno patológico están presentes en el 10 a 15% de los casos.

La evaluación de la extensión locoregional del tumor requiere otros estudios de gabinete, aunque la tomografía computada (TC) sirve para determinar las lesiones corticales, la resonancia magnética (RM) es superior a esta para determinar la relación con estructuras adyacentes como vasos, nervios, y sobre todo la extensión intramedular de las lesiones óseas. Se deben obtener imágenes de la totalidad del hueso afectado, ya que puede haber lesiones saltatorias (Meyer J, 2008).

Toma de biopsia: (guías ESMO 2014)

Los principios de la toma de biopsia en tumores óseos y sospecha de SE son:

1. Debe de haber contaminación mínima de tejido normal adyacente
2. En algunas ocasiones la biopsia guiada por imagen es una alternativa a la biopsia abierta
3. Las muestras deben de ser siempre enviadas para cultivo microbiológico en los casos en los que exista sospecha de un diagnóstico diferencial
4. Las muestras deben de ser evaluadas por un patólogo experto en tumores óseos
5. Si se decide por una biopsia a cielo abierto, el abordaje debe de ser longitudinal, para asegurarse que la localización sea la correcta y el tejido sea representativo
6. En tumores agresivos el trayecto que se siguió para la toma de biopsia se debe de considerar como contaminado y debe de ser removido junto con el tumor al momento de hacer la resección para evitar recurrencia local, incluyendo el trayecto de salida del drenaje
7. El orificio de salida del drenaje no debe de sobrepasar más allá de 1 cm del borde inferior de la herida por que se considera un sitio contaminado

Estudios de extensión

Los estudios que se deben incluir para evaluar la extensión de la enfermedad son (Meyer J, 2008):

1. TC con ventana pulmonar para descartar metástasis pulmonares. De acuerdo a los criterios de enfermedad metastásica pulmonar utilizados en EURO EWING, se consideran los siguientes criterios para considerar enfermedad metastásica:

- Uno o más nódulos pleurales o en parénquima pulmonar de más de 1 cm o más de un nódulo de más de 0.5 cm: Enfermedad metastásica
- Nódulo solitario de 0,5 a 1 cm o múltiples nódulos de 0.3 a 0.5 cm: enfermedad metastásica cuestionable, se recomienda biopsia de lesión para corroborar diagnóstico
- Nódulo solitario menor a 0.5 cm o múltiples nódulos menores a 0.3 cm: no es evidencia de enfermedad metastásica, puede considerarse de acuerdo al médico tratante toma de biopsia para corroborar etiología de la lesión

2. Gammagrama óseo con Tecnecio 99, se recomienda para evaluar la totalidad del esqueleto en búsqueda de lesiones.

3. Tomografía por emisión de positrones con 18-FDG. Puede considerarse su uso para estratificación inicial, algunos estudios demuestran la superioridad del PET-CT sobre gammagrama para la detección de metástasis óseas. Para la detección de metástasis pulmonares, el PET CT no ha demostrado superioridad comparado con la tomografía computada (Hawkins D, 2002).

El PET-CT o PET ha demostrado beneficio si se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia, radioterapia o posterior a cirugía. Las guías de imagen para SE propuestas por el Children's Oncology Group, sugieren PET CT al diagnóstico si el gammagrama fue negativo (Volker T 2007).

4. Biopsia de médula ósea. Debe incluirse en todos los pacientes con diagnóstico de SE por que el 10% de los pacientes puede presentarse con infiltración a médula ósea, ni la RM ni el gammagrama son suficiente para detectar metástasis a medula ósea. Se deben realizar toma de al menos dos sitios distintos, ya que la infiltración a medula ósea puede ser focal y por lo tanto no detectarse si únicamente se toma una muestra.

Factores pronósticos

El factor pronóstico más importante en el sarcoma de Ewing es la enfermedad metastásica al diagnóstico. La sobrevida a 5 años en enfermedad localizada es de 70% y de 30% en enfermedad metastásica (Pizzo P, 2015).

La localización de la enfermedad metastásica también tiene un impacto en el pronóstico, los pacientes con enfermedad pulmonar y hueso tienen un mejor pronóstico que aquellos con metástasis a medula ósea. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años de pacientes con metástasis pulmonares es de 30%, comparada con 10% para los pacientes con afección a médula ósea o metástasis a médula ósea y pulmonar combinada.

Para los pacientes que se presentan con enfermedad localizada, los que tienen afección de esqueleto axial tienen peor pronóstico que la presentación en extremidades; los pacientes con volumen tumoral de más de 200 ml tienen peor pronóstico.

Los pacientes con enfermedad en esqueleto axial tienen peor pronóstico por la dificultad de tener margen negativo posterior al tratamiento quirúrgico, y por tener más altas tasas de falla local al tratamiento después de radioterapia y quimioterapia.

Para los tumores localizados que se pueden resecar después de la inducción, la respuesta histológica es el factor pronóstico independiente más importante.

Actualmente con el descubrimiento y desarrollo de marcadores biológicos tumorales, las características moleculares también tienen factores pronósticos importantes (Rodríguez C, 2007).

Patología

El objetivo de la toma de biopsia inicial es establecer un diagnóstico específico, el tejido tomado debe de ser suficiente para determinación de FISH para búsqueda de la translocaciones características, inmunohistoquímica y toma de RT-PCR dentro de los estudios básicos.

La resección quirúrgica posterior al tratamiento neoadyuvante, tiene como objetivo evaluar los márgenes quirúrgicos, el porcentaje de necrosis y la presencia de tumor residual macroscópico o microscópico, con lo que se establece la respuesta al tratamiento.

Apariencia macroscópica

El sarcoma de Ewing se observa como un tumor con un patrón destructivo de crecimiento, con infiltración cortical y destrucción ósea, se puede observar reacción perióstica y en algunos casos formaron de material osteoide mal organizado con extensión a tejidos blandos (Pizzo P, 2015).

Apariencia histológica

Histologicamente está compuesta por una población monótona de células pequeñas y redondas, con un índice núcleo citoplasma alto, organizado en capas. La actividad mitótica es baja. El glucógeno citoplasmático, el cual aparece como PAS positivo generalmente está presente.

Puede haber pseudo-rosetas de Homer Wright, la actividad mitótica esta incrementada y hay focos de necrosis y hemorragia. Puede haber diferenciación neural, presencia de neurofilamentos y microtubulos.

La expresión de la glicoproteína CD99 en la superficie celular de manera intensa es característica y son inmunoreactivos a vimentina. El TNEP tiene más datos de diferenciación neural, por lo que es positivo a enolasa específica de neurona, proteína S-100, Leu7 y PgP 9.5, y puede ser localmente reactivo a citoqueratina.

Como el SE debe de diferenciarse de otras enfermedades que pertenecen al grupo de las neoplasias de células pequeñas, redondas y azules, el panel de inmunohistoquímica debe de ser amplio para diferenciarlo.

Por ejemplo, el neuroblastoma es inmunoreactivo a enolasa específica de neurona, S-100 y Leu7, pero a diferencia del TNEP es negativo a vimentina y positivo a proteína de neurofilamento.

El linfoma linfoblástico al igual que SE es fuertemente positivo a CD99 en la membrana celular, pero se diferencia de SE porque es positivo al antígeno leucocitario común CD45 y otros marcadores linfoides.

El rabdomiosarcoma puede ser también reactivo a CD99, aunque la tinción suele ser citoplasmática, focal y débil, y a diferencia de sarcoma de Ewing el rabdomiosarcoma es positivo a miogenina, myoD1, desmina y actina (Pizzo P, 2015).

Asignación de Riesgo

Para fines de tratamiento, se asigna a los pacientes en los siguientes grupos de riesgo (EUROEWING 99):

1. Enfermedad localizada de riesgo estándar: respuesta histológica favorable (90% o más de necrosis) y/o tumor al diagnóstico menor de 200 ml, tumor inicial en extremidades.
2. Enfermedad localizada de alto riesgo: respuesta histológica desfavorable (más de 10% de células viables), tumor al diagnóstico mayor a 200ml, tumor irresecable que recibió radioterapia únicamente como control local.
3. Enfermedad metastásica.

Bases del tratamiento

Históricamente los pacientes se trataban únicamente con cirugía o radioterapia, sin embargo fallecían por progresión de la enfermedad, por lo que inicialmente se agregó al tratamiento la quimioterapia adyuvante para controlar la aparición de metástasis, y posteriormente se agregó el tratamiento neoadyuvante para facilitar el control local de la enfermedad.

Posterior a la biopsia se inicia quimioterapia neoadyuvante (en algunos protocolos llamada de inducción) en todos los pacientes. El periodo de inducción es importante ya que la respuesta histológica del tumor una vez que se realiza el control local es un factor pronóstico importante.

Control local de la enfermedad

El abordaje para el control local ha evolucionado con el tiempo, los factores que influyen en la decisión de la modalidad de tratamiento son la edad del paciente, el tamaño del tumor, extensión local del tumor y sitio donde se encuentra el tumor.

El SE es un tumor radiosensible, sin embargo, la radioterapia como modalidad única de tratamiento se ha asociado a altas tasas de recurrencia local (hasta 35%), además de tener mayor riesgo de presentar efectos adversos secundarios a largo plazo como segundas neoplasias y alteraciones en el crecimiento. Esta modalidad de tratamiento local debe reservarse para casos inoperables.

La cirugía juega un papel fundamental en el tratamiento de control local de la enfermedad, las técnicas utilizadas han evolucionado con el tiempo y con el uso de prótesis, endoprótesis, injertos y aloinjertos, lo que ha mejorado el pronóstico funcional de los pacientes.

La quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es una modalidad de tratamiento que se utiliza en algunos protocolos para enfermedad metastásica o de alto riesgo (Pizzo P, 2015; Bone Cancer Guidelines, 2017).

Cuadro 1. Características clínicas de presentación y comportamiento del sarcoma de Ewing y el osteosarcoma

	Sarcoma de Ewing	Osteosarcoma
Edad de presentación	10 a 15 años , 30% de los casos son menores de 10 años	12 a 16 años
Región más afectada dentro del hueso	Diáfisis	Metáfisis
Región más afectada dentro del esqueleto	Esqueleto Axial: Pelvis, fémur, parrilla costal, columna.	Esqueleto apendicular: fémur distal, tibia proximal humero proximal, fémur proximal
Sintomatología	Dolor óseo 10 a 20% síntomas constitucionales (fiebre, fatiga y pérdida de peso), anemia.	Dolor óseo
Metástasis	Pulmón 10% Médula ósea 10% Pulmón y MO 5%	Pulmón Otros huesos

1.4. Justificación

En México actualmente el cáncer infantil es un problema de Salud Pública, en los pacientes registrados en el seguro popular de 2007 a 2015 se han reportado 24 039 nuevos casos de cáncer en niños. Con una incidencia de 150.1/ millón en pacientes menores de 18 años. Esta incidencia es similar a la observada en países desarrollados.

Los tumores óseos representan el 6% de las neoplasias malignas de la infancia, el sarcoma de Ewing es la segunda neoplasia ósea más común en la edad pediátrica.

En la actualidad se ha dado mucho peso al diagnóstico molecular de las neoplasias que forman parte de la familia de tumores de SE, ya que las translocaciones específicas tienen implicación pronóstico y por lo tanto permiten dirigir el tratamiento.

La tendencia del tratamiento va encaminado a diseñar terapia basadas a las características tanto biológicas como moleculares de la enfermedad. Esto ha permitido mejorar la supervivencia y disminuir los efectos adversos derivados del tratamiento.

El realizar esta guía de práctica clínica nos ayudará a conocer cuáles son los mejores esquemas de tratamiento evaluados en supervivencia global y libre de enfermedad para pacientes pediátricos con SE de acuerdo a el grupo de riesgo y para enfermedad recurrente o refractaria; además se revisarán las estrategias terapéuticas quirúrgicas y el papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la enfermedad y uniformar los criterios de tratamiento en el país.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y tratamiento de sarcoma de Ewing en pediatría** 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 **primer, segundo y tercer nivel de atención** las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Orientar y actualizar a los médicos de primer nivel y segundo nivel para la referencia oportuna de pacientes pediátricos con sospecha de tumores óseos malignos**
- **Favorecer la referencia oportuna del paciente pediátrico con sospecha de tumores óseos malignos directamente a un hospital especializado en el tratamiento de niños con cáncer**
- **Actualizar el manejo multidisciplinario de los pacientes con diagnóstico de SE de acuerdo a los grupos de riesgo establecidos**
- **Actualizar el manejo multidisciplinario de los pacientes con diagnóstico de SE refractario o con progresión**
- **Recomendar las opciones actuales de tratamiento quirúrgico para el control local de los pacientes con SE**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad 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.

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Cuáles son los criterios para referir a un niño con sospecha de SE a un tercer nivel de atención?
2. ¿Cuáles son los estudios diagnósticos con mayor utilidad para pacientes pediátricos con sospecha de SE?
3. ¿Cuál es el tratamiento con mayor eficacia para el manejo de SE localizado?
4. ¿Cuál es el tratamiento que ha demostrado mejor supervivencia global y libre de evento en pacientes con SE metastásico?
5. ¿Cuál es el tratamiento que ha demostrado mejor supervivencia global y libre de evento en pacientes con SE refractario a tratamiento o en recaída?
6. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico con mayor eficacia y seguridad para pacientes en edad pediátrica con SE localizado?
7. ¿Cuál es el tratamiento quirúrgico con mayor eficacia y seguridad para pacientes en edad pediátrica con SE metastásico?

2. 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 escala: **GRADE**

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 primer autor 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
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊕○○○ GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>

2.1. Promoción a la salud

1. ¿Cuáles son los criterios para referir a un niño con sospecha de SE?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E Para el diagnóstico de sospecha de tumores óseos, la presencia de dolor persistente, no mecánico en cualquier hueso que dure más de 2 semanas debe de ser un dato de alarma y se debe de descartar patología maligna. El edema únicamente va a estar presente si el tumor ha crecido a través de la corteza y alcanzo periostio. Los sarcomas óseos generalmente son difíciles de reconocer como enfermedades malignas por los clínicos y radiólogos, por lo tanto, todos los pacientes con sospecha de tumor maligno deben de ser referidos oportunamente a un centro especializado de tratamiento. La historia clínica debe de enfocarse a síntomas como duración, intensidad, evolución y factores desencadenantes, algunos tumores malignos se asocian con antecedentes familiares o aplicación previa de radioterapia. Una lesión o fractura reciente no descarta el diagnóstico de malignidad, por lo que incluso con este antecedente se deben solicitar las pruebas diagnósticas pertinentes. En la exploración física se debe prestar atención al tamaño de la lesión, consistencia, localización, movilidad de la extremidad y presencia o ausencia de ganglios linfáticos regionales.	Moderada GRADE <i>Bone Sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines 2014</i>
E Los datos de referencia urgente a un centro especializado de tratamiento de tumores óseos son: masa con tamaño mayor a 2 cm, que incrementa de tamaño, fija a planos profundos, no móvil y con ganglios linfáticos regionales palpables. Se debe de solicitar una radiografía del área afectada a todos los pacientes que presentes cualquiera de los siguientes síntomas: dolor óseo que sea persistente, que incremente de intensidad, no mecánico, que sea de predominio nocturno o durante el reposo. Si la radiografía es sospechosa de sarcoma, se debe de referir a un servicio de oncología pediátrica. Para los sarcomas de huesos largos, generalmente una radiografía normal excluye el diagnóstico; sin embargo, para sitios como columna vertebral, pelvis, costilla o escápula, generalmente se requieren otros estudios de extensión para descartar malignidad.	Muy baja GRADE <i>Scottish referral Guidelines for suspected Cancer 2014</i>

	Los datos de sospecha de tumor óseo que deberán tener en cuenta los médicos de primer y segundo nivel de atención para referir a un centro especializado son : • Masa con tamaño mayor a 2 cm, que incrementa de tamaño, fija a planos profundos, no móvil y con ganglios linfáticos regionales palpables • Dolor óseo que sea persistente, que incremente de intensidad, no mecánico, que sea de predominio nocturno o durante el reposo	Débil GRADE <i>Scottish referral guidelines for suspected cancer, 2014</i>
	El sarcoma de Ewing es una neoplasia de crecimiento rápido y progresivo. El síntoma inicial en la mayoría de los casos es dolor, al inicio puede ser intermitente o moderado, pero rápidamente se vuelve tan intenso que requiere uso de analgésicos. Cuando el tumor es espinal, puede acompañarse de parestesias y datos de compresión medular. El tumor crece paulatinamente hasta tener una masa palpable. Se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre, anemia y datos inespecíficos de inflamación, como incremento de volumen de sedimentación globular (VSG), deshidrogenasa láctica DHL y leucocitosis.	Muy baja GRADE <i>Iwamoto Y, 2007</i>
	Se debe referir a todo paciente con sospecha de tumor óseo inmediatamente a un hospital de tercer nivel donde se puedan hacer los estudios de extensión para su diagnóstico oportuno. La fiebre, DHL, fosfatasa alcalina pueden presentarse elevados en pacientes con tumores óseos; sin embargo, no es patognomónico de la enfermedad ni debe guiar la sospecha diagnóstica más que la clínica y los hallazgos radiológicos.	Fuerte GRADE <i>Iwamoto Y, 2007</i>

2.2. Diagnóstico

2. ¿Cuáles son los estudios diagnósticos con mayor utilidad para pacientes pediátricos con sospecha de SE?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de obtener información actualizada del valor pronóstico de tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (18 FDG PET) en los sarcomas de tejidos blandos y sarcomas óseos al evaluar la diferencia de supervivencia global en pacientes con alto valor estandarizado de captación máximo (SUV máx) y bajo SUV máx.	Baja GRADE <i>Kubo T, 2015</i>

	Un total de 6 estudios con 530 pacientes completaron todos los criterios de inclusión para definir el punto de corte del SUV máx. Dos estudios usaron el valor medio y otros dos utilizaron las características del operador. Los otros dos no detallaron de donde obtenían el punto de corte. El hazard ratio (HR) para supervivencia global fue de 1.22 (IC95%: 1.03-1.46) determinando que un SUV máx alto predice una supervivencia global más corta que los pacientes con SUV máx. baja.	
	En los centros especializados de tercer nivel se debe utilizar la 18 FDG PET, ya es una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de sarcomas óseos, el SUV máx. puede utilizarse como una herramienta predictiva al diagnóstico en estos pacientes, además de ser útil en la estadificación.	Fuerte GRADE <i>Kubo T, 2015</i>
	Se realizó una revisión sistemática para obtener información de la utilidad del PET en el manejo de sarcomas óseos, para diferenciación de sarcomas primarios de hueso de lesiones benignas, se encontraron 9 estudios que incluyeron a 251 pacientes. Se tuvo una sensibilidad y especificidad de 96% (IC95% 93 a 98) y 79% (IC95% 63 a 90) respectivamente. Para recurrencia se encontraron 6 artículos con 270 estudios, encontrando una sensibilidad de 92% (IC 95% 85 a 97) y especificidad de 93% (IC 95% 88 a 96). Para metástasis a distancia se encontraron 5 artículos, con 1 001 lesiones, encontrando que el PET FDG tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 85% para detectar metástasis a distancia.	Baja GRADE <i>Liu F, 2015</i>
	Se debe utilizar el PET y el PET con FDG en los centros de tercer nivel como herramienta diagnóstica no invasiva para los sarcomas óseos; es útil para el diagnóstico, estadificación y seguimiento. Además de que es útil para diferenciar lesiones malignas de benignas.	FUERTE GRADE <i>Liu F, 2015</i>
	Las guías de imagen para pacientes con sarcoma de Ewing del Childrens Oncology Group recomiendan los siguientes estudios iniciales y previo al control local: • Radiografía AP y lateral de región afectada • RM con gadolinio para el tumor primario, para metástasis óseas se sugiere RM con gadolinio y tomografía contrastada (se recomienda si el diagnóstico de metástasis óseas es incierto). • Tomografía con ventana pulmonar para descartar metástasis pulmonares • Gammagrama con Tc99	Moderada GRADE <i>Meyer J, 2008</i>

	Se recomienda realizar PET-FDG al diagnóstico, especialmente si el tumor primario es negativo en el gammagrama óseo y si se tiene disponibilidad para realizar el estudio.	
E	Las guías de la ESMO 2014 recomiendan para el abordaje inicial de los tumores óseos que se debe de solicitar en todos los casos radiografías convencionales en dos planos de la región afectada; cuando el diagnóstico de malignidad no puede ser excluido con las radiografías, se debe solicitar resonancia magnética de la extremidad e incluir las articulaciones adyacentes. La RM es la mejor modalidad para la evaluación de tumores de extremidades y tumores pélvicos como abordaje inicial. La guía menciona que la TC debe de utilizarse en caso de que haya duda diagnóstica o para tener mejor visualización de calcificaciones, formación de hueso en el periostio o destrucción cortical.	Moderada GRADE <i>The ESMO/European Sarcoma Network Working Group 2014</i>
R	Se recomienda para todos los pacientes con sospecha de tumor óseo y sarcoma de Ewing que se encuentran en el tercer nivel de atención o unidad médica de segundo nivel que cuente con el recurso los siguientes estudios iniciales: • Radiografía AP y lateral de región afectada • RM con gadolinio para el tumor primario, para metástasis óseas se sugiere RM con gadolinio y tomografía contrastada (se recomienda si el diagnóstico de metástasis óseas es incierto). • Tomografía con ventana pulmonar para descartar metástasis pulmonares • Gammagrama con Tc99 Se recomienda realizar PET-FDG al diagnóstico, especialmente si el tumor primario es negativo en el gammagrama óseo y si se tiene disponibilidad para realizar el estudio.	Débil GRADE <i>Meyer J, 2008</i>
E	En un estudio como primer objetivo se evaluó el efecto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del estudio molecular en sarcomas agregado al diagnóstico convencional; de los 112 casos de SE, en la primera revisión histológica fueron clasificados por el patólogo como diagnóstico certero 48 casos (43%), como probable 51 casos (45%) y como posible 13 casos (12%). El diagnóstico final fue modificado posterior al análisis molecular en 2 casos (15%) de los 13 clasificados como posible. El diagnóstico final fue diferente al inicial en 56 casos, de los cuales 13 fueron de la cohorte correspondiente a SE (12%).	Baja GRADE <i>Italiano A, 2016</i>

	Como segundo objetivo que fue comparar el valor del estudio molecular con material en parafina o material congelado, encontraron que no hay diferencia entre la sensibilidad y la especificidad entre ambos tejidos al aplicar las pruebas moleculares.	
	En la guía clínica, se estipula que ante la alta sospecha de malignidad se debe de solicitar biopsia de la lesión. Una vez confirmado el diagnóstico de tumor óseo, establece los linamientos para realizar estadificación y clasificación adecuada del SE: 1) Biopsia de la lesión. A pesar de que con hematoxilina y eosina junto con marcadores de inmunohistoquímica que incluyan CD99 se puede reconocer la gran mayoría de los SE, se debe de realizar en todos los casos de presentación inusual o estudio histológico dudoso el estudio molecular. 2) Los estudios realizados con la técnica de FISH y de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-TR), son estudios que poseen la mayor especificidad y sensibilidad para el diagnóstico, PCR-TR es el estudio molecular de elección cuando se tiene tejido congelado disponible, y FISH cuando se tiene tejido fijado con formaldehído y parafina. 3) La biopsia bilateral de médula ósea se debe de considerar en los pacientes con enfermedad metastásica. En los pacientes con enfermedad localizada que se realiza PET CT como estudio inicial, hay estudios que recomiendan puede omitirse la biopsia de médula ósea, pero falta aún más evidencia.	Moderada GRADE The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014
	Se debe corroborar el diagnóstico con estudios moleculares, ya sea por FISH o PCR-TR. Se demuestra que en pacientes con sospecha de sarcomas, aun contando con un patólogo experto que realice el diagnóstico, las pruebas moleculares hacen más probable un diagnóstico certero. Específicamente para SE en un 12% de los casos se diagnosticó correctamente al agregar un estudio molecular.	Fuerte GRADE <i>Italiano D, 2016</i>
	En los pacientes con alta sospecha de malignidad se deben realizar los siguientes estudios: • Biopsia de lesión • Someter el tejido de biopsia a prueba de FISH o PCR TR • Biopsia bilateral de médula ósea en pacientes que se sospecha de enfermedad metastásica	Fuerte GRADE The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014

2.3. Tratamiento

3. ¿Cuál es el tratamiento con mayor eficacia para los pacientes pediátricos con SE localizado?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La supervivencia de los pacientes con SE localizado ha mejorado en los últimos años, su tratamiento se basa en quimioterapia neoadyuvante, tratamiento de control local de la enfermedad (cirugía y radioterapia) y quimioterapia adyuvante.	Moderada GRADE <i>Juergens C, 2006</i>
	En el protocolo EURO E.W.I.N.G. 99 los pacientes inicialmente se estratifican en grupos de riesgo, dependiendo de factores pronósticos como el tamaño tumoral y la presencia de metástasis.	
	En pacientes sin enfermedad metastásica al diagnóstico, el tratamiento recomendado de acuerdo a este protocolo en el que se incluyeron 856 pacientes es: 6 cursos con vincristina 1.5mg/m²/día por 1 día, ifosfamida 3g/m²/día por 3 días, doxorubicina 20mg/m²/día por 3 días y etoposido 150mg/m² por 3 días. Posteriormente un curso más con vincristina, actinomicina e ifosfamida; fueron aleatorizados para recibir 7 cursos de ifosfamida, actinomicina y vincristina o 7 cursos de ciclofosfamida, actinomicina y vincristina. Encontrando una supervivencia libre de evento a 3 años de 75% en el grupo de VAC y 78% en el grupo de VAI. En los pacientes del grupo de VAC se presentó con mayor frecuencia trombocitopenia (45% vs. 35%), pero menor grado de toxicidad tubular grado 2 a 4 (16% vs 31%)	
	Se recomienda utilizar 6 ciclos VIDE seguido de un ciclo con vincristina, actinomicina e ifosfamida previo al control local, posteriormente para la consolidación se recomienda emplear ciclofosfamida o ifosfamida en el tratamiento de pacientes con SE de riesgo estándar.	Débil GRADE <i>Juergens C, 2006</i>
	En el estudio del Children's Oncology Group en el que se incluyeron 568 pacientes menores de 50 años con sarcoma de Ewing localizado, se aleatorizaron para recibir quimioterapia con vincristina 2mg/m², doxorubicina 75mg/m² y ciclofosfamida 1.2g/m² alternado con ifosfamida 9g/m² y etopósido 500mg/m² y filgrastim por 14 ciclos, cada 21 o 14 días.	Moderada GRADE <i>Womer R, 2012</i>

	Se encontró una supervivencia libre de evento a 5 años de 65% en el brazo de quimioterapia cada 21 días y de 73% en el grupo de tratamiento intensificado cada 14 días. La toxicidad en ambos esquemas de tratamiento fue similar.	
	Se recomienda la administración de quimioterapia cada 14 días, de acuerdo al esquema del COG, que utiliza ciclos de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternado con ifosfamida y etopósido.	Debil GRADE <i>Womer R, 2012</i>
	En los pacientes con SE se sugiere administrar el tratamiento una vez que se tenga recuperación hematológica. Se puede utilizar cualquiera de los dos esquemas de acuerdo al criterio del médico tratante y a la experiencia de la institución.	Punto de Buena Práctica

4. ¿Cuál es el tratamiento con mayor eficacia para el manejo de SE metastásico?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio publicado en 2006 en el que se incluyeron 97 pacientes con metástasis, recibieron quimioterapia de 1 a 5 cursos con ciclofosfamida 150mg/m² por 7 días, doxorubicina 35mg/m²/d en el día 8, etopósido 100mg/m² en día 6 y 7, e ifosfamida 1.8g/m² del día 1 a 5. Posteriormente recibían terapia local y trasplante autólogo de médula ósea. La supervivencia libre de evento a 5 años fue de 37% y la supervivencia global de 38%. La supervivencia libre de evento posterior al trasplante fue de 47%. La supervivencia libre de evento en pacientes con metástasis pulmonares fue de 52% y de 36% en pacientes con metástasis óseas. De 23 pacientes con metástasis en médula ósea solo sobrevivió uno.	Moderada GRADE <i>Oberlin O, 2006</i>
	Los pacientes con SE metastásico se recomienda administrar hasta 5 ciclos de quimioterapia, posteriormente tratamiento local y trasplante autólogo de médula ósea. Con este abordaje se obtiene una supervivencia global de 38%.	Débil GRADE <i>Oberlin O, 2006</i>
	Los pacientes con SE metastásico tienen un pobre pronóstico, dependiendo del sitio donde se presente la lesión, por lo que deben recibir un tratamiento intenso que incluye quimioterapia, cirugía, radioterapia y en ocasiones consolidación con un trasplante autólogo de médula ósea. De acuerdo al protocolo euro-Ewing 99 en el cual se incluyeron 281 pacientes, la quimioterapia para paciente con metástasis pulmonares fue: 6 cursos con	Moderada GRADE <i>Juergens C, 2006 Ladenstein R, 2010</i>

	vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido. Posteriormente un curso más con vincristina, actinomicina e ifosfamida y fueron aleatorizados para recibir 7 cursos con vincristina, actinomicina e ifosfamida o trasplante autólogo con busulfán y melfalán; encontrando una supervivencia a 3 años de 45% en los 46 pacientes menores de 14 años de edad.	
	Para los pacientes con metástasis a hueso, médula ósea o metástasis multifocales, el tratamiento con quimioterapia que recibieron fue con vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etoposido por 6 cursos; un curso con vincristina, actinomicina e ifosfamida y, posteriormente todos recibieron trasplante autólogo de médula ósea. La supervivencia libre de evento de los pacientes con metástasis médula ósea fue de 52% a 3 años, a hueso 31% a 3 años, médula ósea y hueso 14% a 3 años y otras 36% a 3 años.	Moderada GRADE <i>Ladenstein R, 2010</i>
	Se recomienda utilizar 6 ciclos de quimioterapia de inducción VIDE, un ciclo VAI en pacientes con metástasis a hueso, médula ósea o metástasis multifocales, y posteriormente todos los pacientes recibieron trasplante autólogo de médula ósea.	Fuerte GRADE <i>Ladenstein R, 2010</i>
	El tratamiento de los tumores de la familia del SE requiere de quimioterapia de inducción (neoadyuvante) previa al control local (cirugía, radioterapia o ambas) seguido de quimioterapia de consolidación (adyuvancia). La duración de la quimioterapia neoadyuvante es de aproximadamente 12 semanas y la adyuvante de 28 a 49 semanas de acuerdo con las asignaciones de riesgo.	Alta GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
	Se debe asignar el tratamiento de los tumores de la familia del SE de acuerdo con el riesgo, en la actualidad definido como riesgo estándar (tumores localizados y con necrosis de 90% o más) y alto riesgo (tumores localizados con necrosis menos de 90%, esqueleto axial o metastásicos).	Fuerte GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
	Para enfermedad metastásica la supervivencia global continúa siendo baja (20% a 40%).	Alta GRADE <i>The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014</i>
	Los protocolos actuales emplean combinación de fármacos (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, actinomicina D, ifosfamida y etopósido). Posterior a la biopsia diagnóstica se dan 3 ciclos de quimioterapia, el control local de la enfermedad y la adyuvancia. Casi todos los protocolos emplean 6 fármacos en combinación; la duración del tratamiento es de 10 a 12 meses.	Moderada GRADE <i>The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014</i>

	Previo al control local, se tiene que evaluar y re-estadificar al paciente con radiografías del sitio primario, resonancia magnética del sitio primario, TC de tórax, gammagrama óseo o PET CT. Y se debe evaluar todos los sitios de metástasis con otros tipos de estudio (AMO, BBMO) De acuerdo con el protocolo de tratamiento que se utilice, se evalúa el estado de la enfermedad a la semana 12 o semana 18 y se clasifica como: a) estable b) con respuesta al tratamiento c) progresiva	Alta GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
	Si la enfermedad es estable o con respuesta realice el control local con cirugía (escisión local, amplia o radical), radioterapia o ambas modalidades. Si la enfermedad es progresiva considere radioterapia o cirugía del tumor primario con fines de paliación.	Moderada GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
	Posterior a la cirugía de control local se evalúa: a) los límites quirúrgicos b) la respuesta histológica Si el límite quirúrgico es negativo se continúa con quimioterapia. Si el límite quirúrgico es positivo se continúa con radioterapia y quimioterapia. Si se realizó cirugía radical (amputación o desarticulación) se continúa con quimioterapia y se considera aplicar radioterapia de acuerdo con los límites quirúrgicos. Todos los casos en los que la necrosis es menor de 90% deben de considerarse candidatos a radioterapia.	Moderada GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
	La radioterapia debe iniciarse en la semana 12 si recibe tratamiento con el esquema VAC/IE o en la semana 18 si recibe el esquema VIDE. Sitio primario • Para resección completa RO (sin residual microscópico o macroscópico) y si existe mala respuesta histológica debe darse 45 Gy • Para resección R1 (residual microscópico) debe darse 45 Gy • Para resección R2 (residual macroscópico) debe darse 55.8 Gy • Para hemitórax debe darse de 15 a 20 Gy Enfermedad metastásica pulmonar Para pulmón debe darse:	Baja GRADE <i>Biermann J, 2017</i>

	a) 15 Gy en < de 14 años de edad b) 18 Gy en > 14 años de edad c) 12 Gy < 6 años de edad (de acuerdo con la COG) d) 15 Gy > 6 años de edad (de acuerdo con la COG)	
R	La radioterapia debe iniciarse en la semana 12 si recibe tratamiento con el esquema VAC/IE o en la semana 18 si recibe el esquema VIDE.	FUERTE GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
E	En caso de enfermedad progresiva o recaída se procede a quimioterapia de segunda línea y radioterapia. Los esquemas de quimioterapia para recaída incluyen: • ciclofosfamida-topotecán • ifosfamida-etopósido • ifosfamida-carboplatino-etopósido • docetaxel-gemcitabina	Alta GRADE <i>Biermann J, 2017</i>
E	El EICESS-92 investigó si la adición de etopósido mejora la supervivencia en pacientes con alto riesgo. Se asignaron aleatoriamente pacientes con alto riesgo (volumen ≥ 100 ml o con metástasis) para recibir 14 ciclos de VAIA vs VAIA más etopósido (EVAIA), 240 pacientes fueron asignados a VAIA, y 252 fueron asignados a EVAIA. La media de seguimiento fue de 8.5 años. Los RR de SLE y SG (EVAIA vs VAIA) indicaron una reducción del 17% en el riesgo de un evento (IC95%, -35% a 5%; $p=0.12$) y una reducción del 15% en la muerte (IC95%, -34% a 10%), respectivamente. El efecto pareció mayor entre los pacientes sin metástasis (RR 0.79; $p=0.16$) que entre aquellos con metástasis (RR 0.96; $p=0.84$).	Alta GRADE <i>Paulussen M, 2008</i>
R	En pacientes con alto riesgo, se recomienda la adición de etopósido.	Débil GRADE <i>Paulussen M, 2008</i>
E	De 1999 a 2005, se inscribieron 281 pacientes con PDMES en el estudio Euro-EWING 99, La media de edad fue de 16.2 años (rango 0.4 a 49 años). El tratamiento recomendado consistió en seis ciclos de vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido (VIDE), un ciclo de vincristina, dactinomicina e ifosfamida (VAI), tratamiento local (cirugía y / o radioterapia) y dosis altas de busulfán-melfalán seguidas por autotrasplante de células madre (HDT / SCT). Después de una media de seguimiento de 3.8 años, la SLE y la SG a los 3 años para los 281 pacientes fueron del 27% +/- 3% y 34% +/- 4%, respectivamente; seis ciclos de VIDE fueron completados por 250 pacientes (89%); 169 pacientes (60%) recibieron HDT / SCT. La	Moderada GRADE <i>Ladenstein R, 2010</i>

	SLE estimada a 3 años desde el inicio de HDT / SCT fue del 45% para 46 niños menores de 14 años. Los análisis de regresión de Cox demostraron un mayor riesgo en el momento del diagnóstico para pacientes mayores de 14 años (HR 1.6), un volumen tumoral primario de más de 200 ml (HR 1.8), más de un sitio metastásico óseo (HR 2.0), metástasis en la médula ósea (HR 1.6) y metástasis pulmonares adicionales (HR 1.5). El puntaje de riesgo inicial basado en estos factores de RR.HH. identificó tres grupos con tasas de SSC del 50% para el puntaje ≤ 3 (82 pacientes), del 25% para el puntaje mayor de 3 a menos de 5 (102 pacientes) y del 10% para la puntuación ≥ 5 (70 pacientes, $p < 0.0001$).	
	El estudio AEWS0031 del COG fue un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado para pacientes menores de 50 años con SE extradural localizado. Los pacientes asignados al tratamiento estándar e intensificado debían comenzar ciclos de quimioterapia cada 21 y 14 días, respectivamente. Los pacientes recibieron vincristina (2 mg/m²), doxorubicina (75 mg/m²) y ciclofosfamida (1,2 g/m²) alternando con ifosfamida (9 g/m²) y etopósido (500 mg/m²) durante 14 ciclos, con filgrastim (5 mg/kg por día, máximo, 300 mg) entre ciclos. El tratamiento del tumor primario (cirugía, radiación o ambos) debía comenzar en la semana 13 (después de cuatro ciclos en el brazo estándar y seis ciclos en el brazo intensificado); 587 pacientes fueron incluidos y asignados al azar, y 568 pacientes fueron elegibles, con 284 pacientes en cada régimen. Para todos los ciclos, el intervalo de ciclo mediano para el tratamiento estándar fue de 21 días (media 22.45 días); para el tratamiento intensificado, el intervalo medio fue de 15 días (media 17.29 días). La SLE a 5 años fue del 65% en el brazo estándar y del 73% en el brazo intensificado ($p = 0.048$). La toxicidad de los regímenes fue similar.	Alta GRADE Womer R, 2012
	Para el SE localizado, se recomienda la quimioterapia administrada cada 2 semanas, ya que es más efectiva que la quimioterapia administrada cada 3 semanas, y sin aumento de la toxicidad.	Fuerte GRADE Womer R, 2012
	El protocolo EUROpean Ewing tumor working initiative of national groups 1999 (EURO-E.W.I.N.G 99) utiliza 6 ciclos VIDE (Vincristina, Ifosfamida, Doxorubicina y etoposido) como quimioterapia de inducción intensiva para los tumores de Ewing. Se estudiaron los datos de 4,746 ciclos VIDE en un total de 851 pacientes menores de 50 años con sarcoma de Ewing, se recopilaron mediante una lista de verificación y se evaluaron mediante estadísticas descriptivas con subgrupos que incluyen sexo, edad y volumen tumoral,	Alta GRADE Juergens C, 2006

analizados mediante pruebas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis.

De los ciclos analizados se encontró que la reacción adversa más común fue la mielosupresión y las infecciones, pero con terapia de soporte adecuada se pudo mantener la intensidad de dosis de los ciclos. Hubo 5 muertes relacionadas a quimioterapia, 3 de ellas debido a sepsis.

La toxicidad renal se midió mediante tasa de filtración glomerular menor a 39ml/min en el 0.1% de los casos y la tasa de reabsorción tubular de fosfato menor o igual a 0.8 se observó en el 1.9% de los casos.

La toxicidad cardíaca se midió en fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo menor a 28% y se observó en 2.5%.

Se observaron reacciones adversas estadísticamente significativas relacionadas con el género, la hemoglobina y plaquetas se vieron más afectadas en mujeres que en hombres.

Las reacciones adversas fueron más severas en adultos comparados con niños, específicamente con respecto a leucopenia, hemoglobina, estomatitis y vómitos.

No hubo relación entre reacciones adversas asociadas al ciclo VIDE con el volumen tumoral.

Comparando los pacientes que utilizaron factor estimulante de colonias de granulocitos con los que no lo utilizaron después de un ciclo VIDE, se observó fiebre y neutropenia 60.8% y 65.8% respectivamente e infecciones asociadas a neutropenia en 54% y 61% respectivamente.

Como conclusión los efectos adversos con el esquema VIDE se mantuvieron dentro del rango esperado, algunos de estos efectos se vieron relacionados con el género y la edad de los pacientes, pero no hubo relación entre volumen tumoral y efectos adversos de quimioterapia.

El factor estimulante de colonias de granulocitos no influyó significativamente en la incidencia de fiebre e infecciones relacionadas a neutropenia.



Se sugiere que los médicos evalúen cuidadosamente cada paciente y evalúen el riesgo beneficio de la utilización del factor estimulante de colonias de granulocitos posterior a los ciclos VIDE.

Punto de buena practica

5.¿Cuál es el tratamiento de mayor eficacia para el sarcoma de Ewing refractario a tratamiento o en recaída?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En pacientes con SE con enfermedad progresiva o recaída, se han intentado múltiples esquemas de quimioterapia, sin embargo la posibilidad de supervivencia de estos pacientes es baja y la toxicidad de estos esquemas es alta.	Moderada GRADE <i>El Weshi A, 2004</i>
R	Se recomienda que la quimioterapia que sea elegida como tratamiento, debe individualizarse a cada paciente, tomando en cuenta la toxicidad de los esquemas que se ofrecen.	Fuerte GRADE <i>El Weshi A, 2004</i>
E	En un estudio prospectivo en el que se incluyeron 27 pacientes y se administró etoposido 75mg/m ² por 5 días, ifosfamida 1.2gr/m ² por día por 5 días y carboplatino 20mg/m ² por 5 días, se encontró una respuesta completa de 4%, con respuesta parcial de 30% y Supervivencia global de 8.1 meses	Moderada GRADE <i>El Weshi A, 2004</i>
E	Whelan en 2002, publicó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 39 pacientes y se dio tratamiento en base de carboplatino (dosis de acuerdo al área bajo la curva), etopósido 120mg/m ² por 3 días y ciclofosfamida 500mg/m ² por 2 días. Se encontró una respuesta completa de 2.5%, respuesta parcial de 23% y una supervivencia libre de progresión de 6 semanas	Moderada GRADE <i>Whelan J, 2004</i>
E	En un estudio retrospectivo publicado en 2006, en el que se incluyeron 54 pacientes, que recibieron tratamiento con topotecan 0.75mg/m ² por 5 días y ciclofosfamida 250mg/m ² por 5 días. Observaron una respuesta completa de 32% y supervivencia global de 61% a 1 año.	Baja GRADE <i>Hunold A, 2006</i>
R	Se recomienda como opción de tratamiento el uso de topotecán por 5 días y ciclofosfamida por 5 días en los patients con SE metastásico o refractario.	Débil GRADE <i>Hunold A, 2006</i>
E	Otro estudio restrospectivo en el que se incluyeron 16 pacientes que recibieron tratamiento con temozolamida 100mg/m ² por 5 días e irinotecan 10-20mg/m ² por 10 días. Se encontró una respuesta completa del 6%, respuesta parcial de 18.7% y una supervivencia libre de progresión de 6 meses.	Baja GRADE <i>Wagner L, 2007</i>
E	También se ha probado al aplicación de ifosfamida a altas dosis 15 g/m ² dividido en 5 días. Esto en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 37 pacientes. Se encontró una respuesta completa de 5.5%, respuesta parcial de 27% y supervivencia global de 29% a 2 años.	Moderada GRADE <i>Ferrari S, 2009</i>

	Otros estudio prospectivo en el que se incluyeron 14 pacientes para recibir Gemcitabina 675mg/m ² en el día 1 y 8 y docetaxel 75mg/m ² en el día 8. Se observó una respuesta parcial de 14%.	Moderada GRADE <i>Fox E, 2012</i>
	Otro estudio restrospectivo en el que se incluyeron 13 pacientes evaluó el empleo de vincristina 1.5mg/m ² , ciclofosfamida 600mg/m ² y topotecan 1mg/m ² . Se econtró una respuesta completa de 15%, respuesta parcial de 38.5% y enfermedad estable en 15% de los pacientes.	Baja GRADE <i>Kebudy R, 2013</i>
	En un estudio publicado en 2013, en el que se incluyeron 22 pacientes se administró vincristina 1.5mg/m ² , irinotecan 50mg/m ² por 5 días, y temozolamida 125g/m ² por 5 días. Se encontró una respuesta completa de 22%, respuesta parcial de 32% y enfermedad estable de 13.6%.	Moderada GRADE <i>Raciborska A, 2013</i>
	Se recomienda que en pacientes con SE refractario se utilice el esquema que incluye vincristina dosis única e irinotecan por 5 días y temozolamida por 5 días, ya que este ha demostrado tener hasta un 32% de respuesta parcial.	Fuerte GRADE <i>Raciborska A, 2013</i>
	En un estudio retrospectivo publicado en 2014 se administró a 46 pacientes, tratamiento con carboplatino 480mg, y etopósido 300mg; o cisplatino 60mg y etopósido 90mg. Con un respuesta completa de 31% vs 10%, respuesta parcial de 20% vs 19% y enfermedad estable de 8.5 vs 27%. Las limitación mas importante del estudio es su tipo de diseño metodologico , ya que se trata de un estudio restrospectivo, por lo tanto el riesgo de sesgo puede ser importante. El carboplatino y el etopósido tal vez sea un buena opción para pacientes con SE metastásico recurrente, sin embargo se requiere investigación proveniente de ensayos clinicos bien diseñados	Muy baja GRADE <i>van Maldegem A, 2015</i>
	A pesar de los múltiples esquemas que se han empleado, ninguno ha sido eficaz para el tratamiento de los pacientes con enfermedad progresiva refractaria.	Punto de Buena Práctica

6.¿Cuál es tratamiento quirúrgico de elección en SE localizado?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El control local del tumor puede lograrse mediante resección quirúrgica con preservación o amputación de la extremidad individualizada para cada paciente. La amputación puede ser la opción más adecuada para lograr este objetivo; sin embargo, se prefiere la resección con preservación de	Baja GRADE <i>Abad D, 2010</i>

	extremidad para optimizar la función si se pueden lograr expectativas funcionales razonables. La cirugía de rescate de extremidades ofrece una buena posibilidad de curación tanto como la cirugía de amputación. A la hora de decidir qué tipo de reconstrucción se va a realizar, son diferentes las variables a considerar: • Edad del paciente y potencial de crecimiento • Capacidad de recuperación funcional y el resultado previsto • Demanda funcional del paciente • Tipo y la localización del tumor • Tamaño de resección • Proximidad a estructuras neurovasculares • Respuesta a la quimioterapia • Morbilidad prevista Siendo importante también la participación del paciente y la familia en la toma de decisiones.	
R	El control local de la enfermedad puede lograrse mediante resección quirúrgica o amputación, el mejor tratamiento debe ser individualizado a cada paciente.	Débil GRADE <i>Abed D, 2010</i>
E	La cirugía de rescate de extremidades es actualmente el estándar de oro del tratamiento del sarcoma óseo. Implica la resección del tumor con márgenes claros y luego la reconstrucción del defecto óseo. El objetivo de la cirugía de salvamento de la extremidad es preservar una extremidad con una función adecuada sin comprometer la supervivencia global del paciente. La cirugía de rescate de extremidades ofrece una buena posibilidad de curación como la amputación. Simon <i>et al</i>, mostró en un ECA que la amputación no ofrece una ventaja de supervivencia sobre la cirugía de salvamento de la extremidad. Sin embargo, existe un mayor riesgo de recurrencia local con la cirugía de salvamento de la extremidad, pero no se ha demostrado que esto afecte la supervivencia general, ya que los mismos factores que conducen a la recidiva local también predicen la supervivencia.	Baja GRADE <i>Abed D, 2010</i>
E	Se deberá realizar una resección amplia del tumor con márgenes sanos; si existen bordes positivos, se deberá administrar quimioterapia seguida de radioterapia; o radioterapia o quimioterapia (categoría 1). Si los márgenes son negativos, solo se administrará quimioterapia. (categoría 1). Otras opciones son, administrar de entrada radioterapia definitiva a dosis de 45 a 60 Gy más quimioterapia o amputación en casos seleccionados. La escisión amplia debería lograr márgenes quirúrgicos histológicamente negativos. Los márgenes quirúrgicos negativos optimizan el control local del tumor. Los márgenes quirúrgicos deben ser negativos, lo suficientemente amplios para minimizar la posible recurrencia local y lo suficiente mente estrechos como para maximizar la función. La escisión	Fuerte GRADE <i>NCCN,2018</i>

	amplia implica márgenes quirúrgicos histológicamente negativos y es necesario optimizar el control local.	
R	Se deberá realizar una resección amplia del tumor con márgenes sanos, los márgenes quirúrgicos negativos optimizan el control local del tumor y disminuyen la posibilidad de recurrencia local.	Fuerte GRADE NCCN, 2018
E	La cirugía sola y la RT sola son dos opciones razonables de tratamiento ya que no existe diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global; no obstante, se reporta en algunos estudios un mejor control locoregional de la cirugía comparada con la RT. La combinación de cirugía más RT no se recomienda como una opción de tratamiento inicial, ya que no ha mostrado diferencia estadísticamente significativa con respecto al periodo libre de enfermedad y la sobrevida global al compararla con la cirugía sin RT. El tratamiento local para un paciente individual debe decidirse por un panel multidisciplinario de tumores junto con el paciente después de considerar lo siguiente: • Características del paciente (por ejemplo edad, ubicación del tumor, tamaño del tumor, respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y comorbilidades) • El beneficio potencial ponderado frente a las posibles complicaciones de la cirugía y / o toxicidades asociadas con la RT • Las preferencias del paciente	Alta GRADE Werier J, 2016
E	La cirugía y la Radioterapia (RT) son las modalidades de tratamiento de control local que se usan para los pacientes con enfermedad localizada, pero ningún ensayo aleatorizado ha comparado estos abordajes. En pacientes con SE localizado tratados en estudios intergrupales cooperativos no hubo un efecto significativo del control local con las modalidades: cirugía, RT o cirugía más RT, sobre el periodo libre de enfermedad y sobre la sobrevida global. En el ensayo CESS 86, aunque la cirugía radical y la resección más RT produjeron mejores tasas de control local (100% y 95%, respectivamente) que la RT definitiva (86%), no hubo mejoría en el periodo libre de recaída o la Sobrevida Global debido a una mayor frecuencia de metástasis después de cirugía. En el estudio INT-0091, las incidencias de falla local fueron similares para los pacientes tratados con cirugía o solo RT (25%), pero la cirugía más RT produjo una menor incidencia de falla local (10.5%). La tasa de recurrencia a 5 años no fue tampoco significativamente diferente entre los grupos (42%, 52% y 47% para los pacientes tratados con cirugía, RT y cirugía más RT, respectivamente)	Moderada GRADE Dunst J, 1995 Yock T, 2006 NCCN, 2018

	La extirpación quirúrgica completa, cuando sea factible, se considera la mejor modalidad de control local, dado el mayor riesgo de recurrencia local cuando se usa la radioterapia como único tratamiento del tumor primario. La RT sola (en el rango de 45 a 60 Gy, dependiendo de la ubicación) se debe aplicar si la extirpación quirúrgica completa es imposible. La RT postoperatoria se debe administrar en casos de márgenes quirúrgicos inadecuados y se discute cuando la respuesta histológica en la muestra quirúrgica es deficiente (>10% células tumorales viables). Debe evitarse la cirugía intralesional, ya que no hay beneficio en comparación con la radioterapia sola.	Moderada GRADE ESMO, 2014
	La extirpación quirúrgica completa se considera la mejor modalidad de control local. Únicamente se debe considerar radioterapia sola como control local cuando la resección quirúrgica es imposible. Debe evitarse cirugía intralesional ya que no hay mayor beneficio que la radioterapia sola.	Fuerte GRADE ESMO, 2014
	RT sola versus cirugía sola: existe solo un artículo que incluyó pacientes con todos los sitios tumorales de la enfermedad, informó la supervivencia general (SG) intervalo de confianza [IC], y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (n = 362; HR 1,38; IC 95 % 0,84 a 2,27). Un meta-análisis que combina dos estudios mostró que la cirugía sola resultó en una mayor supervivencia sin complicaciones (SSC) que la RT sola en cualquier lugar (HR 1,50; IC del 95%, 1,12 a 2,00; p = 0,007). RT sola versus cirugía más RT: dos estudios encontraron una diferencia estadísticamente significativa para la SSC y el control local en 63 pacientes pélvicos y 28 pacientes con húmero. Un estudio informó que los 28 pacientes con húmero en los dos grupos tenían un puntaje funcional de! 75%. RT sola versus cirugía con RT o sin ella: en comparación con la RT sola, la cirugía con o sin RT condujo a una mejor SG (HR 4,85, p = 0,026) y supervivencia sin enfermedad (HR 5,06; IC 95%, 1,39 a 18,43; p = 0,014) en 53 pacientes pélvicos y un mejor control local (tasa a cinco años 25% versus 61%; p <0,02) en 54 pacientes de localización mixta. Cirugía más RT versus cirugía sola: solo un artículo informó sobre la SG y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en pacientes con ubicación mixta (n = 344, HR, 1,35; IC del 95%, 0,83 a 2,19). Un metanálisis que combina dos artículos no demostró una diferencia estadísticamente significativa para el periodo libre de progresión entre los dos grupos en pacientes con ubicación mixta (HR 1,21, IC 95%, 0,90 a 1,63); otros dos artículos tampoco encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en pacientes pélvicos y de húmero, respectivamente. Tres artículos informaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas para el	Baja GRADE Werier J, 2016

resultado del control local. Solo un artículo informó los resultados informados por los pacientes y mostró que todos los pacientes en el grupo de cirugía más RT tenían $\geq 75\%$ de puntuación funcional, pero 15% de los pacientes en el grupo de cirugía sola tenían un puntaje de 50% a 75%.

7.¿Cuál es tratamiento quirúrgico de elección en SE metastasico?

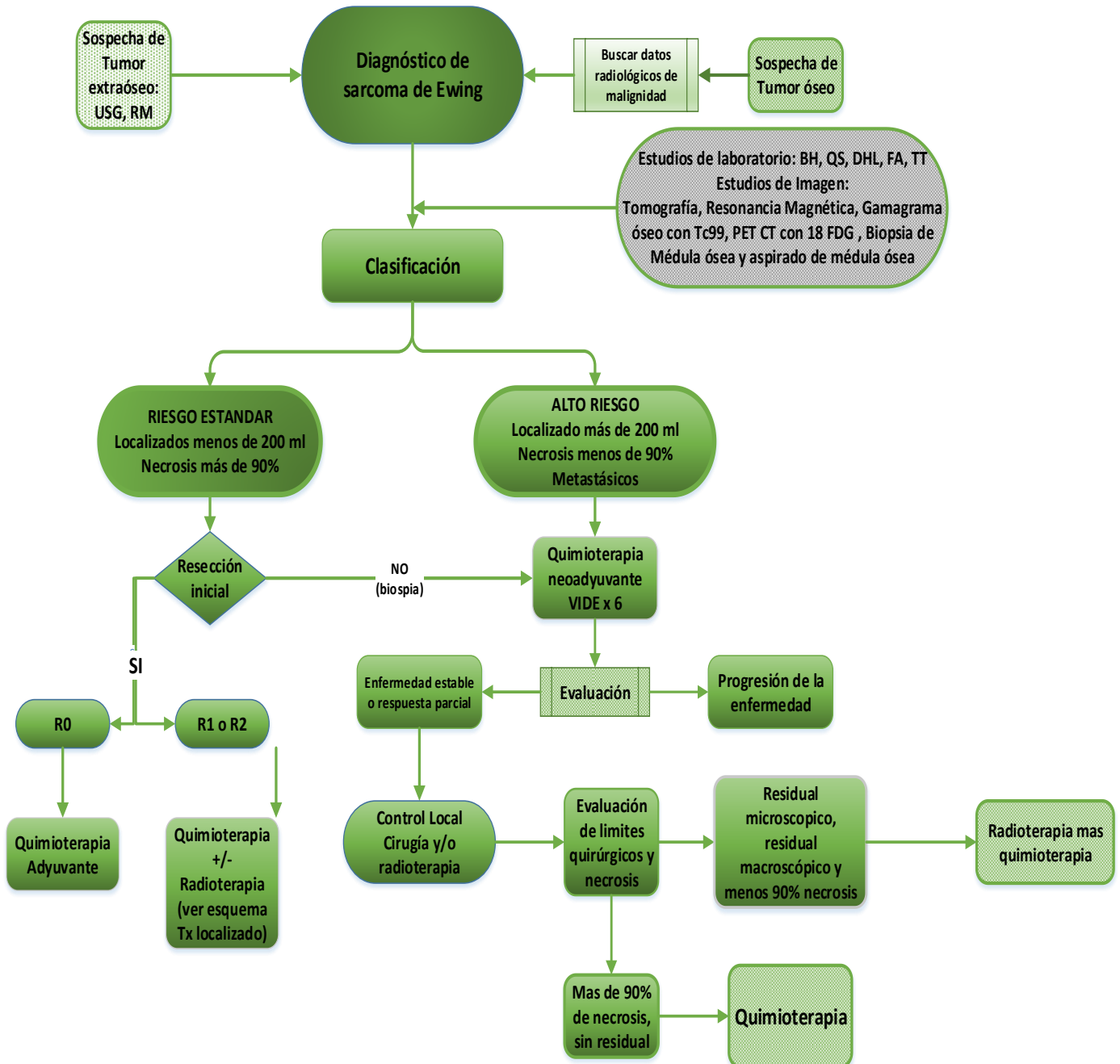
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las metástasis pulmonares tienen un mejor pronóstico sobre la sobrevida global que las metástasis en otros sitios. Las metástasis óseas múltiples confieren un resultado peor que las metástasis pulmonares / pleurales (<20% en comparación con 20% a 40% de supervivencia a 5 años). En pacientes con metástasis pulmonares, la irradiación de todo el pulmón puede conferir una ventaja de supervivencia [III, B]. El papel de la resección quirúrgica de metástasis residuales está menos definido. Los pacientes con metástasis óseas o de médula ósea múltiples y aquellos con enfermedad recurrente todavía tienen un bajo rendimiento, con tasas de supervivencia a 5 años de ~ 20%. A pesar de esto, se recomienda el control local de las metástasis óseas con cirugía o radioterapia.	Moderada GRADE ESMO, 2014
	Los pacientes con metástasis óseas o de médula ósea y aquellos con enfermedad recurrente tienen bajas tasas de supervivencia, a pesar de esto se recomienda el control local de las metástasis óseas con cirugía y radioterapia.	Débil GRADE ESMO, 2014
	La terapia de control local también se ha asociado con mejores resultados en pacientes con enfermedad metastásica primaria. En el ensayo EURO-E.W.I.N.G 99, el periodo libre de recurrencia a 3 años fue significativamente menor en pacientes con enfermedad metastásica primaria que no recibieron ningún tratamiento de control local en comparación con aquellos tratados con terapia local para el tumor primario.	Alta GRADE Haeusler J, 2010 Paulussen M, 1998 NCCN, 2018
	Un análisis retrospectivo alemán, de 198 pacientes de EURO-E.W.I.N.G 99, con grupos de edades <15 años y > 15 años, de ambos sexos; no mostró una mejoría del periodo libre de recurrencia a 5 años asociada con la RT adyuvante en el contexto de una enfermedad completamente resecada de la pared del tórax. Siendo que esta localización es poco común encontrarla.	Moderada GRADE NCCN, 2018

3. ANEXOS

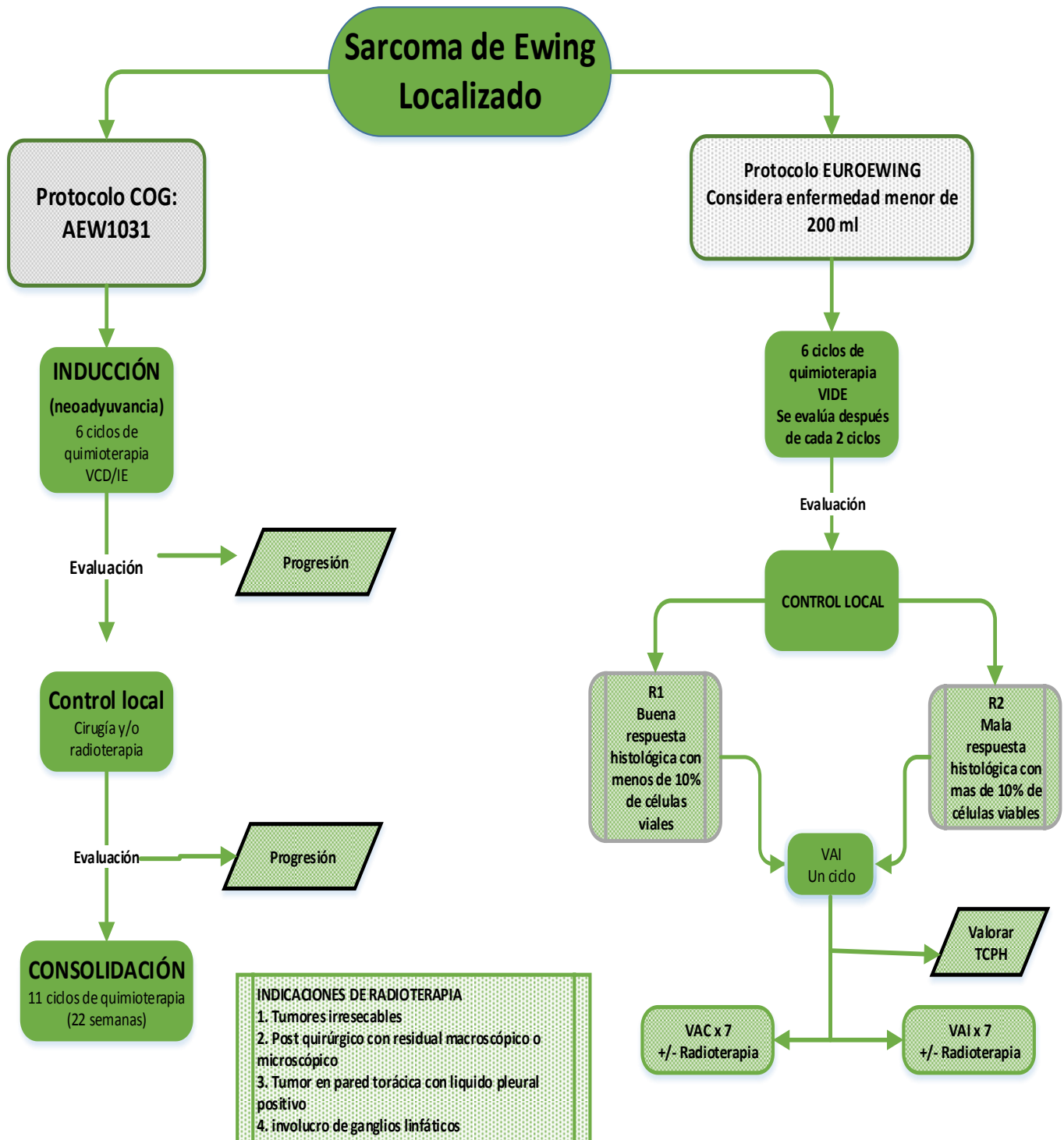
3.1. Diagramas de flujo

3.1.1. Algoritmos

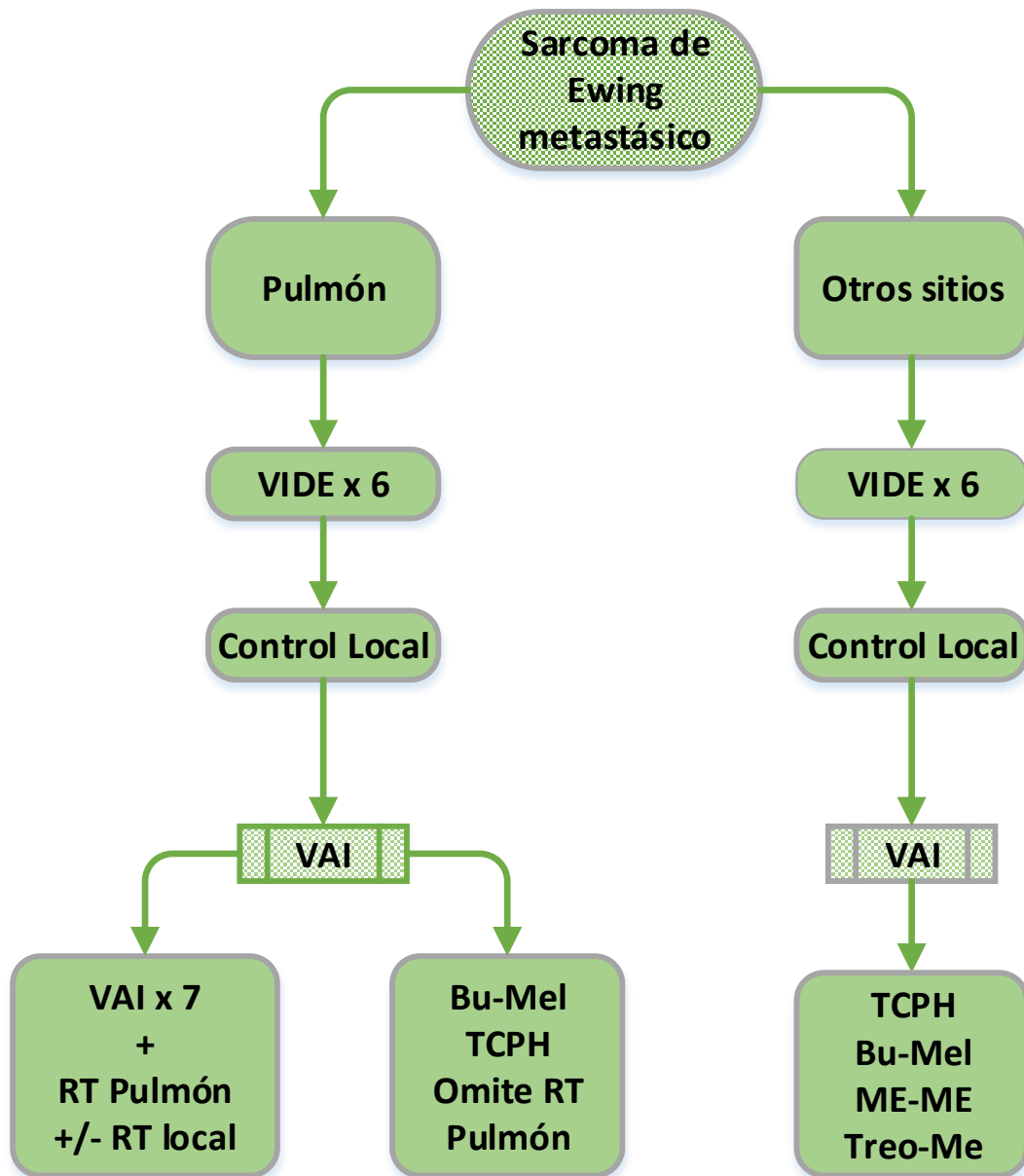
Algoritmo 1. Diagnóstico del sarcoma de Ewing



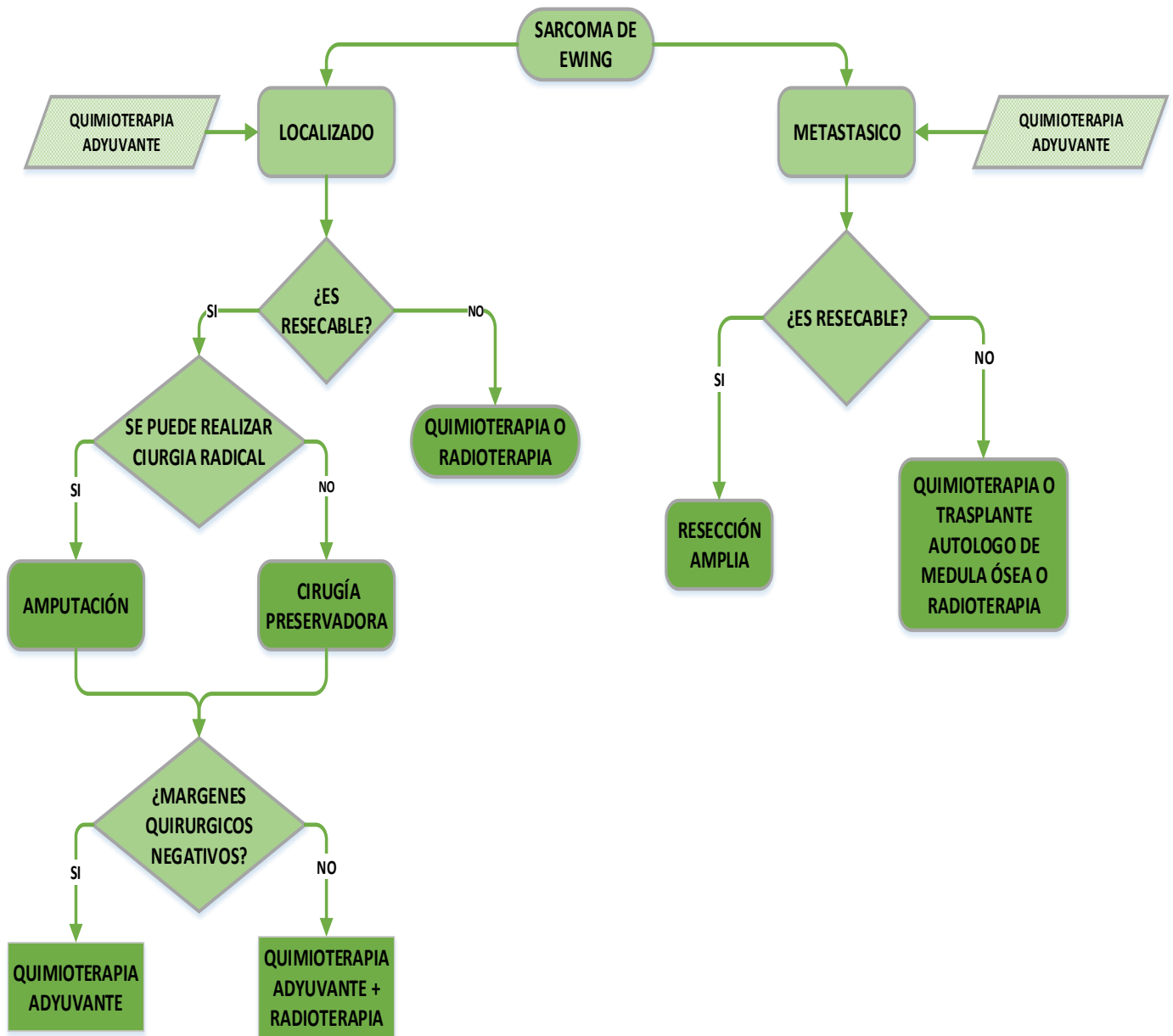
Algoritmo 2. Protocolos de tratamiento para el sarcoma de Ewing localizado



Algoritmo 3. Protocolo de tratamiento para el sarcoma de Ewing metastásico



Algoritmo 4. Tratamiento quirúrgico del sarcoma de Ewing



3.2. Listado de Recursos

3.2.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **sarcoma de Ewing** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud**:

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.00.4429.00	Actinomicina o dactinomicina	Frasco ampula con 0.5 mg	Esquema VAI: 500 mcgm2/dosis por 3 días. VAC/IE: 1250 mcgm2 en el día 1 del ciclo. La dosis puede variar de acuerdo a protocolo	Administrar en infusión de 15 a 20 minutos. Concentración final mayor a 10 mcg/mL de SG5% o SF0.9%. Administrar en las primeras 4 horas de su restitución ya que NO contiene preservativo. Considere administra SG5% o SF0.9% antes y después de la administración de dactinomicina para asegurar retorno venoso.	Quimioterapia Vesicante, evitar extravasación. Cardiovascular: tromboflebitis SNC: Neuropatía periférica Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, mucositis, diarrea, constipación, disfagia, ulcera esofágica, náusea. Hematológico: Anemia, leucopenia, trombocitopenia con nadir de 14 a 21 días. Hepático: Elevación enzimas hepáticas, ascitis, falla hepática, síndrome obstructivo hepático sinusoidal, hepatotoxicidad. Neuropatía óptica Segundas neoplasias.	Cloranfenicol: Aumenta mielotoxicidad de Actinomicina. Palifermin: Potencia efectos tóxicos de actinomicina Pimecrolimus y tacrolimus: Potencia efectos tóxicos de antineoplásicos.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, no administrar a pacientes con antecedente de Steven Johnson o necrosis epidérmica tóxica secundaria a actinomicina. Precauciones: Extravasación, asegurar que se administre por catéter central o vena de gran calibre con retorno venoso. Vigilar pruebas de función hepática durante la terapia con actinomicina.
010.000.4431.00	Carboplatino	Inyección, polvo para reconstituir: 50 mg, 150 mg, 450 mg Solución inyectable: 10 mg/mL (5 mL, 15 mL, 45 mL, 60 mL)	Niños: Desde 175mgm2scdo semanal hasta 500mgm2scd por 3 días No deben usarse agujas o equipos para administración	Proteger de la luz. Parenteral: administrar mediante infusión IV intermitente a pasar en 15 min hasta 1 h, o por infusión	Cardiovasculares: hipotensión Sistema nervioso central: dolor Dermatológicas: urticaria, exantema, alopecia, prurito, eritema Endocrinas y metabólicas:	Aminoglucósidos (incrementan la ototoxicidad y nefrotoxicidad); fármacos nefrotóxicos (agravan los efectos tóxicos en riñones); disminuye los niveles séricos de fenitoína.	Hipersensibilidad a carboplatino, cisplatino, cualquier componente de la fórmula, otros compuestos que contienen platino, o manitol; supresión profunda de médula ósea o

			intravenosa que contienen partes de aluminio para administrar o preparar el carboplatino (el aluminio puede interactuar con el carboplatino y formar un precipitado, con pérdida de la	continua (los regímenes de infusión continua pueden ser menos tóxicos que los bolos); 10 mg/mL de carboplatino reconstituido deben diluirse hasta una concentración de 0.5 a 2 mg/mL con soluciones de glucosa al 5% o salina normal para su administración . potencia del fármaco).	anormalidades de electrolitos, como hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, anorexia, colitis hemorrágica, mucositis, constipación, sabor metálico Hematológicas: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia (el recuento de plaquetas llega a su nivel más bajo entre los días 14 y 21); anemia Hepáticas: anormalidades en pruebas de función hepática Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, debilidad Oído: tinnitus, pérdida de la percepción de frecuencias altas Renales: nefrotoxicidad, incremento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, hematuria Respiratorias: broncoespasmo, neumonía intersticial Diversas: reacciones anafilactoides		hemorragia excesiva. Disminuir la dosis en sujetos con supresión de médula ósea y deficiencia de la función renal
010.000.1752.00 010.000.1753.00	Ciclofosfamida	Solución inyectable 50 mg, 1 gramo o 2 gramos	1,200 a 2,200 mg/m ² /día por 1 a 3 días. Dosis varía de acuerdo a protocolo	Aplicar intravenoso diluido en SG5% o SF0.9% hasta obtener concentración de 0.1 a 3 mg/mL, tiempo de infusión dependiendo protocolo. Se debe	Genitorinario: cistitis hemorrágica, oligospermia, azoospermia, infertilidad. Dermatológico: alopecia. Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, diarrea, mucositis, náusea. Hematológico: Anemia, leucopenia, trombocitopenia	Evitar uso concomitante con :Etanercept, natalizumab, tacrolimus.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.

Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría

				administrar con MESNA			
010.000.3046.00	Cisplatino	Frasco ampula con liofilizado de 10 mg de cisplatino	Dosis varia de acuerdo a protocolo. 20mg/m ² scdosis a 120 mg/m ² scdosis por ciclo.	Se puede diluir en SG5% o SF0.9%. La estabilidad de la muestra depende de la concentración del diluyente del fabricante	SNC: Neurotoxicidad, neuropatía periférica. GI: Náusea y vómito Renal: Nefrotoxicidad, falla renal aguda si no se administra con la hidratación adecuada, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipoalemia. Hematológico: Anemia y Leucopenia, nadir día 18 a 23. Ototoxicidad, pérdida auditiva de frecuencias altas. Raro: Alopecia, anafilaxia, bradicardia, arritmia cardíaca, falla cardíaca, diarrea, deshidratación, anemia hemolítica,	Aminoglucosidos: Potencia efecto ototóxico de aminoglucosidos. Equinacea: Disminuye efecto terapéutico de quimioterapia Leflunomida: Cisplatino potencia efectos tóxicos de Leflunomida. Diuréticos de asa: Potencian efectos adversos de cisplatino. Picrolimus y Tacrolimus: Potencia efectos tóxicos de cisplatino Derivados de taxanos: Platinos potencian los efectos de mielosupresión de taxanos, administrados antes de la infusión de platinos para limitar toxicidad. Topotecan: Derivados de platino potencian efectos tóxicos de topotecan.	Historia de reacciones alérgicas a cisplatino o a otros componentes que contengan platino. Considerar su uso en pacientes con daño auditivo previo.
010.000.5437.00 010.000.5437.01 010.000.5437.02	Docetaxel	Cada frasco ampula contiene Docetaxel anhidro o trihidratado equivalente a 80mg de docetaxel. 80mg en 6 ml diluyente 80 mg con 4 ml 80 mg con 8 ml	Dosis varia de acuerdo a protocolo. 100mg/m ² scdosis. 2.5 mg/kg para menores de 10 kg 75 mg/m ² scdosis en día 8 de ciclo.	Administrar en infusión de una hora. Proteger de la luz Se puede diluir en SG5% o SF0.9%. Administrar en 4 a 6 horas desde su preparación	Cardíaco: Tamponade cardíaco, disminución de FEVI, hipotensión, flebitis. SNC: Fatiga, neurotoxicidad, neuropatía periférica. Dermatológico: Alopecia, hiperpigmentación. GI: Diarrea, náusea Respiratorio: Derrame pleural. Neuromuscular: Artralgia, mialgia, debilidad. Hematológico: Anemia, neutropenia con nadir de 7 días, trombocitopenia. Hepático: ascitis, elevación de TGO, TGP y bilirrubina.	Antraciclinas: Derivados de taxano potencian efectos tóxicos de antraciclinas. Cloranfenicol: Potencia efectos tóxicos de Docetaxel.	Hipersensibilidad a docetaxel o cualquier componente de la fórmula, Neutrofilos totales menores a 1500/mm ³
010.000.1764.00 010.000.1765.00	Doxorrubicina	Solución Intravenosa como hidrocloreto de 2mg/ml (5ml, 10 ml, 25ml)	30 a 75 mg/m ² scdosis, dosis e intervalo	El tiempo de administración varia con cada protocolo,	Cardiovascular: Toxicidad aguda (Bloqueo AV, bradicardia, bloqueo de	Evitar uso concomitante con : Inhibidores de CYP3A4, dipirone, equinacea, ácido fusílico,	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

			depende de protocolo	puede pasar en una hora o hasta en infusión continua. Se diluye con SG5% a una concentración de 1.25 a 0.5 mg/ml	rama, taquicardia sinusal), Toxicidad tardía (falla cardíaca, disminución de FEVI, cardiomiopatía, disnea, ortopnea, fatiga, edema). Dermatológico: Alopecia, prurito, fotosensibilidad, urticaria. Gastrointestinal: Mucositis, dolor abdominal, náusea, vomito Hematológica: Leucopenia (nadir 7 a 14 días), anemia y trombocitopenia	mifepristona, natalizumab, palifermin, tacrolimus, zidovudina	Precauciones: En mielosupresión, cardiopatía o hepatopatía.
010.000.4230.00	Etoposido	Solución inyectable: 20 mg/mL (5 mL, 25 mL y 50 mL) La estabilidad del Inyectable diluido depende de su concentración; con concentración de 1 mg/mL en solución salina normal o glucosa al 5% puede ocurrir cristalización en el transcurso de 30 min; la incidencia de precipitación aumenta cuando la concentración final de infusión es > 0.4 mg/mL.	Niños: 60 a 300mg/m ² scd	Uso intravenoso: no administrar por inyección IV rápida o por las vías intratecal, intraperitoneal o intrapleural, a causa del riesgo de toxicidad grave. Administrar mediante infusión durante por lo menos 60 min a una velocidad no mayor de 100 mg/m ² /h {3.3 mg/kg/h), a fin de minimizar el riesgo de hipotensión, con una concentración para administración de 0.2 a 0.4 mg/mL en solución salina normal o glucosa al 5%.	Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, rubor facial Sistema nervioso central: somnolencia, fatiga, fiebre, cefalea, escalofrío Dermatológicas: alopecia, exantema, urticaria, angiedema Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, mucositis, anorexia, constipación Hematológicas: mielosupresión, anemia (cifras mínimas de granulocitos: ~ 7 a 14 días; cifras mínimas de plaquetas: 9 a 16 días) Hepáticas: hepatotoxicidad Locales: tromboflebitis Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, debilidad Respiratorias: broncoespasmo	Evitar uso concomitante con: vacunas (virus vivos), BCG, pimecrolimus, tacrolimus, natalizumab. Puede aumentar los niveles y efectos de: natalizumab, vacunas (virus vivos), antagonistas de vitamina K. Sus niveles y efectos pueden aumentar por: ciclosporina, inhibidores de CTP3A4, dasatinib, denosumab, inhibidores de glucoproteína P, pimecrolimus, tacrolimus, trastuzumab. Puede disminuir los efectos de: BCG, vacunas de virus (vivos e inactivados), antagonistas de vitamina K. Sus niveles y efectos pueden disminuir por: barbitúricos, inductores de CYP3A4, deferasirox, inductores de Glicoproteína P, fenitoína.	Hipersensibilidad al etoposido o cualquier componente de la fórmula, embarazo. Usar con cautela y considerar disminución de la dosis en pacientes con disfunción hepática, supresión de médula ósea y disfunción renal.

Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría

010.000.5432.00	Factor estimulante de Colonias de granulocitos	Solución inyectable. Consultar presentación en genéricos. 300mcg/ fco (fco 1 ml , 1.6ml)	Niños y adultos: 5 – 10 mcg/kg/día (150 a 300mcg/m ² SC/día) cada 24 hrs hasta por 14 días, hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor de 1000/mm ³	SC: Administrar solución sin diluir Puede aplicarse intravenosa a consideración de medico tratante. Considerar estabilidad de la mezcla ya que puede requerir administrarse junto con albumina.	Cardiovascular: disminución transitoria de la presión arterial, vasculitis, dolor torácico. SNC: fiebre, cefalea Dermatológicas: exacerbación de trastornos cutáneos preexistentes, alopecia, exantema, prurito Endócrinas y metabólicas: elevación reversible de acido úrico. Gastrointestinal: esplenomegalia, náusea, vómito, diarrea, mucositis. Hematológicas: trombocitopenia, leucocitosis. Hepáticas: elevación de la fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. Neuromusculares y esqueléticas: dolor óseo medular , osteoporosis Renales: hematuria, proteinuria Diversas: reacción anafilactoide (rara)	Puede aumentar los niveles y efectos de la bleomicina y topotecan. No se conocen otras interacciones medicamentosas	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en insuficiencia renal, insuficiencia hepática y procesos malignos de tipo mielóide.
010.000.5438.00	Gemcitabina	Frasco ampola con clorhidrato de gemcitabina de 1 gramo	Dosis depende de protocolo. 675 a 1000mg/m ² sc dos en días 1 y 8 de cada ciclo.	Diluir en SF0.9%. Administrar en 30 a 60 minutos	Cardiovascular: Edema SNC: parestesias, encefalopatía posterior reversible. Genitourinario: Hematuria, proteinuria. Hematológico: Anemia, neutropenia, trombocitopenia. Hepático: Elevación fosfatasa alcalina, aminotransferasas y bilirrubina. Respiratorio: Broncoespasmo, disnea, rinorrea. Puede presentar pneumonitis intersticial, edema pulmonar, fibrosis pulmonar y síndrome	Bleomicina: Gemcitabina potencia efectos tóxicos de bleomicina, especialmente pulmonares. Cloranfenicol: puede potenciar efectos adversos de quimioterapia Clozapina: gemcitabina potencia efectos tóxicos de clozapina. Fluoracilo: gemcitabina incrementa la concentración sérica de FU. Natalizumab: gemcitabina potencia efectos tóxicos de Natalizumab	Hipersensibilidad a gemcitabina o algún componente de la fórmula

Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría

					de insuficiencia respiratoria agudo. Renal: Elevación urea y creatinina Raros: síndrome de fuga capilar, síndrome urémico hemolítico.	Palifermin: potencia efectos tóxicos de quimioterapia mielotóxica, especialmente mucositis. Tacrolimus: potencia efecto tóxico de gemcitabina Warfarina: gemcitabina potencia efecto anticoagulante de la warfarina	
010.000.4432.00	Ifosfamida	Inyección, polvo para reconstituir: 1 g, 3g. Solución inyectable: 50 mg/mL (20 mL, 60 mL)	1200mgm2scdia hasta 3,000 mgm2scdia por 5 días. Dosis y numero de días varía de acuerdo a protocolo	Parenteral: administrar como infusión intermitente lenta durante por lo menos 30 min con una concentración no mayor de 40 mg/mL (la concentración usual para administración varía entre 0.6 y 20 mg/mL), o como infusión IV en 24 h. Mantener la hidratación adecuada del paciente. Suele utilizarse combinada con mesna, un fármaco que se emplea para prevenir la cistitis hemorrágica.	Cardiovasculares: cardiotoxicidad Sistema nervioso central: somnolencia, letargo, confusión, psicosis depresiva, alucinaciones, mareo, convulsiones, fiebre, ataxia, coma Dermatológicas: alopecia, hiperpigmentación Endocrinas y metabólicas: acidosis metabólica Gastrointestinales: náusea, vómito, estomatitis, diarrea Genitourinarias: disuria, cistitis hemorrágica Hematológicas: mielosupresión (cifra mínima de leucocitos: 7 a 14 días), trombocitopenia Hepáticas: elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina o ambas Locales: flebitis Neuromusculares y esqueléticas: polineuropatía Renales: acidosis tubular renal, hematuria, aumento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica	Fenobarbital, fenitoína e hidrato de cloral pueden incrementar la conversión de ifosfamida en metabolitos activos y potenciar su toxicidad; el cisplatino puede aumentar el daño renal por ifosfamida.	Hipersensibilidad a la ifosfamida o cualquier componente de la fórmula; pacientes con disfunción grave de médula ósea; embarazo. Podría ser necesario suspender el tratamiento si ocurren confusión o coma; vigilar en busca de cistitis hemorrágica y mielosupresión grave; los factores de riesgo de nefrotoxicidad inducida por ifosfamida incluyen tratamiento previo, o concurrente con cisplatino; disfunción renal preexistente, nefrectomía previa, niños < 5 años o pacientes con dosis acumulativas de ifosfamida de 50 g/m

Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría

010.000.5444.00	Irinotecan	Ampula con Clorhidrato de Irinotecan de 100 mg	Dosis varia des acuerdo a protocolo. IV: 15 a 50mgm2dia por 5 días Oral: 90mgm2scdia por 5 días	Parenteral: infundir en 60 a 90 minutos. Se ha asociado a mayor incidencia de efectos colinérgicos (salivación, rinitis, miosis, diaforesis y malestar abdominal) con infusiones mas rápidas. Considerar profilaxis oral con cefalosporina para prevenir diarrea aguda. Diluir con SG5%. Proteger de la luz. Las diluciones con SF0.9% se pueden precipitar al refrigerarse.	Deshidratación asociada a hipokalemia e hiponatremia. Cardiovascular: edema, hipotensión, tromboembolismo, vasodilatación. SNC: síndrome colinérgico (diaforesis, incremento en producción de lagrimas, miosis, rinitis, sialorrea, incremento en peristalsis). Dermatológico: alopecia, diaforesis Metabólico: deshidratación y perdida de peso. Gastrointestinal: dolor abdominal, distensión abdominal, anorexia, constipación, diarrea,	Aprepitant: Puede incrementar la concentración sérica de los sustratos CYP3A4. Cloranfenicol: incrementa efectos tóxicos de Irinotecan Denosumab: incrementa efectos tóxicos de Irinotecan Palifermin: Incrementa efectos tóxicos de quimioterapia. Sorafenib: Incrementa la concentración de SN38. No administrarse junto con antifúngicos como ketoconazole, fluconazol o itraconazol.	Hipersensibilidad a Irinotecan o a cualquier componente de la fórmula.
010.000.5463.01	Temozolamida	Capsula de 100 mg	Dosis varia des acuerdo a protocolo. 100 a 200 mgm2scdia por 5 días	Se recomienda administrar con antiemeticos. Dar vía oral con agua simple. Su absorción se afecta con la comida. Se recomienda dar en ayuno.	Cardiovascular: edema periférico SNC: amnesia, ataxia, ansiedad, confusión, depresión, parestesias, crisis convulsivas. Dermatológico: alopecia, xeroderma. Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, disfagia, nausea y vomito, mucositis. Genitourinario: mastalgia, incontinencia urinaria. Hematológico: anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia. Oftalmológico: vision borrosa, diplopia, deficit visual.	Cloranfenicol: Potencia efectos adversos de quimioterapia. Clozapina: potencia efectos adversos tóxicos de clozapina Natalizumab y nivolumab: temozolamida aumenta los efectos tóxicos. Tacrolimus: potencia efectos tóxicos de temozolamida Transtuzumab: potencia efectos mielosupresores de quimioterapia Valproato: potencia efectos tóxicos de temozolamida.	Hipersensibilidad a la fórmula o a cualquiera de sus componentes, antecedente de haber presentado reacción alérgica, anafilaxia, urticaria o Steven-Johnson. Hipersensibilidad a dacarbacina, ya que ambos medicamentos se metalizan a MTIC.

Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría

					Respiratorio: tos, disnea, faringitis, sinusitis. Otros: reactivación de infección por CMV, diabetes insípida.		
	Topotecan	Capsula Oral de 1 mg Solución Intravenosa de 4mg/4ml	Dosis varia de acuerdo a protocolo IV: 0.75 a 2 mgm2scdia por 5 días VO: 1.8 mgm2scdia por 5 días	Oral: tomar con alimentos, no romper las cápsulas.	Dermatológico: alopecia Gastrointestinal: nausea, anorexia, diarrea y dolor abdominal Hematológico: anemia, neutropenia y trombocitopenia. Hepático: elevación de enzimas hepáticas Neuromuscular: debilidad Respiratorio: disnea Otros: fiebre	Cloranfenicol: Potencia efectos adversos de quimioterapia. Clozapina: potencia efectos adversos tóxicos de topotecan Fenitoina: disminuye concentración sérica de topotecan Factor estimulante de colonias de granulocitos: puede potenciar efectos tóxicos de topotecan y aumenta riesgo de presentar enfermedad intersticios pulmonar. Se debe diferir su uso hasta mas de 24 horas después de el uso de topotecan Natalizumab: topotecan potencia efectos adversos de Natalizumab Platinos: Potencia efectos adversos de topotecan	Hipersensibilidad a topotecan o cualquier componente de la fórmula.
010.000.1768.00	Vincristina	Solución Intravenosa 1mg en 1 ml	Menores de 10kg: IV 0.05 mg/kg/do Mayores 10 kg IV: 1.5 a 2 mgm2SC dosis. Dosis Máxima 2 mg	Infusión rapida de 5 a 10 minutos	Neurotoxicidad (dosis dependiente) parálisis, parestesias, Neuropatía periférica. Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, constipación, Hematologica: anemia , leucopenia y trombocitopenia leve	Evitar uso concomitante con ácido fusídico, Itraconazol, antibióticos tipo macrólidos, Ritonavir, Tacrolimus.	Contraindicaciones: 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.

3.3. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE EWING EN PEDIATRÍA**. Se realizó en PubMed y sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en idioma **español o inglés**.
- Documentos publicados del **1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2018**. Dados los escasos resultados, posteriormente se decidió ampliar el periodo de búsqueda a partir del año 2000.
- Documentos enfocados a población en edad pediátrica.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

3.3.1. BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing", considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvo 1 resultado, que no fue utilizado en la actualización de la GPC.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	1

Posteriormente se replicó la búsqueda, pero ahora en el periodo comprendido del año 2000 a 2012. Se obtuvieron **3** resultados de los cuales se utilizó **1** documento en la actualización de la guía. (REF 9)

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	3

A continuación se realizó una búsqueda con los términos de vocabulario libre Sarcoma Ewing y guidelines, sin considerar tipo de documento ni grupo etario. Se obtuvieron **13** resultados de los cuales se utilizaron **2** documentos en la actualización de la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("sarcoma, ewing"[MeSH Terms] OR ("sarcoma"[All Fields] AND "ewing"[All Fields]) OR "ewing sarcoma"[All Fields] OR ("sarcoma"[All Fields] AND "ewing"[All Fields]) OR "sarcoma ewing"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]) AND (("2013/01/01"[PDAT] : "2018/02/21"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	13

Además se realizó la búsqueda de GPC's en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	"sarcoma ewing" child	0	0
SIGN	"sarcoma ewing" child	1	0
NICE	"sarcoma ewing" child	0	0
NHS Evidence	"sarcoma ewing" child Evidence type: Guidance Date: 01/01/2013 – 30/06/2018	1	0
Australian Government. National Health and Medical Research Council. Australian Clinical Practice Guidelines.	Free text: "sarcoma ewing" child	0	0
GUIASALUD (España).	Sarcoma ewing	0	0
CMA INFOBASE	"sarcoma ewing" child Searched in: Title and Subject	0	0
Chile. Ministerio de Salud. GUIAS AUGE.	Sarcoma ewing	0	0
NHS Evidence	sarcoma Ewing Evidence type: Guidance Area of interest: Clinical From: 01/01/2013 – 30/06/2018	14	2
TOTAL		16	2

1.1 BÚSQUEDA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing", considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 12 resultados, que no fueron utilizados en la actualización de la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	12

A continuación se replicó la búsqueda, pero ahora en el periodo comprendido del año 2000 al 2012. Se obtuvieron **17** resultados, de los cuales se utilizaron **3** documentos en la actualización de la GPC. Uno de estos documentos ya se había obtenido en búsqueda anterior.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2012/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	17

3.1. BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Dado los escasos resultados obtenidos, a partir de esta fase se decidió correr las búsquedas en el periodo comprendido del 1 de enero de 2000 al 30 de junio de 2018. Se realizó la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en PubMed, **utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing", considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 19 resultados, se utilizaron 4 documentos en la actualización de la guía.**

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	19

Posteriormente se realizó la búsqueda de estudios multicentro en PubMed, utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing". **Se obtuvieron 70 resultados, se utilizaron 9 documentos en la actualización de la guía; 2 de estos documentos ya se habían obtenido como resultado en búsquedas anteriores.**

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND (Multicenter Study[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	70

A continuación se realizó la búsqueda de ensayos clínicos en PubMed, utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing". **Se obtuvieron 105 resultados, se utilizaron 7 documentos en la actualización de la guía; 4 de estos documentos ya se habían obtenido como resultado en búsquedas anteriores.**

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	105

Luego se procedió a realizar la búsqueda de Reviews en PubMed, utilizando el término MeSh "Sarcoma, Ewing". **Se obtuvieron 164 resultados, se utilizaron 2 documentos en la actualización de la guía.**

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Sarcoma, Ewing"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2018/06/30"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	164

Se presentan los sitios Web de los que se obtuvieron documentos con información relevante a la actualización de la guía.

SITIOS WEB	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
NATIONAL CANCER INSTITUTE (USA), Surveillance, Epidemiology, and End Results Program	1
AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH	1
MÉXICO. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN	1

Además, en el desarrollo de la actualización de esta GPC se utilizaron 4 referencias bibliográficas para atender las cuestiones metodológicas de la Medicina Basada en Evidencias.

3.2. Escalas de Gradación

Cuadro 1. Criterios GRADE para jerarquizar el grado de calidad de la evidencia			
Paso 1 Grado inicial de evidencia según diseño	Paso 2 Reducir nivel (-1 o -2) si:	Paso 3 Aumentar nivel (+1 o +2) si:	Nivel de calidad de evidencia
ECA Calidad alta Grado 4	Calidad metodológica Limitaciones metodológicas serias (-1)	Fuerza de la asociación (intervención vs. variable de resultado)	ALTO
Estudios Cuasi-experimentales Calidad moderada Grado 3	Limitaciones metodológicas muy serias (-2)	Magnitud efecto fuerte (+1) RR > 2 e IC < 0.5 en dos o más estudios observacionales	MODERADO
E. Observacional Calidad baja Grado 2	Consistencia Trabajo con resultados inconsistentes (-1)	Magnitud de efecto muy fuerte (+2) RR > 5 e IC < 0.2 Todo o nada	BAJO
Otros diseños Calidad muy baja Grado 1 o 0	Aplicabilidad Diferencia en población, intervenciones o variables de resultado (-1 o -2) Otras Datos confusos o imprecisos (-1) Probabilidad de sesgos (-1)	Gradiente de respuesta relacionado con la dosis (+1) FACTORES DE CONFUSIÓN (-1 si perjudican el efecto)	MUY BAJO

Guyatt, G.H., et al., Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336(7652): p. 1049-51. Schunemann, H.J., et al., Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ, 2008. 336(7653): p. 1106-10

Cuadro 2. Significado de los niveles de calidad de la evidencia

Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales.
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real.

Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6.

Cuadro 3. Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación		
Grado	Prerrequisitos	Implicaciones
Fuerte	Calidad de la evidencia alta Balance favorable daño/beneficio	La mayoría de los especialistas bien formados elegirá esta opción La recomendación debe ser seguida
Débil	Calidad de la evidencia moderada o alta El balance daño/beneficio u otras aconsejan una recomendación débil	Muchos de los especialistas bien informados elegirán esta opción, pero una sustancial minoría no
Basado en el consenso (punto de buena practica)	Calidad de la evidencia baja, muy baja o ausente, pero con criterios firmes de beneficio/daño	Se recomienda seguir la recomendación pero prevalece el criterio individual

Guyatt, G.H., et al., Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ, 2008. 336(7654): p. 1170-3.

Cuadro 4. Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores)		
	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Para pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría. Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para profesionales sanitarios	La mayoría de las personas debería recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para decisores/gestores	La recomendación puede ser adaptada a la política sanitaria en la mayoría de las situaciones. La adherencia a esta recomendación incluida en la guía, puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	El desarrollo de políticas sanitarias requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés. La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación débil podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si está basada en evidencia de alta calidad.

Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6. Jaeschke, R., et al., Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ, 2008. 337: p. a744.

3.3. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Sarcoma de Ewing		
CIE-10	C41.9		
Código del CMGPC:	GPC-SS-379-18		
TÍTULO DE LA GPC			
Diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing en pediatría			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Niños menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmatorio de sarcoma de Ewing	Pediatras, Oncólogos pediatras, Cirujanos oncólogos pediatras, radioterapeuta pediatra	Primero, segundo y tercer nivel	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
PROMOCIÓN			
Los datos de sospecha de tumor óseo y por lo tanto referencia a centro especializado son: Masa con tamaño mayor a 2 cm, que incrementa de tamaño, fija a planos profundos, no móvil y con ganglios linfáticos regionales palpables, dolor óseo que sea persistente, que incremente de intensidad, no mecánico, que sea de predominio nocturno o durante el reposo. Así como la presencia de datos compatibles con malignidad por radiografía			
DIAGNÓSTICO			
Se recomienda para todos los pacientes con sospecha de tumor óseo y sarcoma de Ewing realizar los siguientes estudios de manera inicial: -Radiografía AP y lateral de región afectada -RM con gadolinio para el tumor primario, para metástasis óseas se sugiere RM con gadolinio y tomografía contrastada (se recomienda si el diagnóstico de metástasis óseas es incierto). -Tomografía con ventana pulmonar para descartar metástasis pulmonares -Gammagrama con Tc99. Se recomienda PET-FDG al diagnóstico			
Se recomienda utilizar el PET TC con 18 FDG en el diagnóstico y seguimiento de sarcomas óseos, el SUV máx puede utilizarse como una herramienta predictiva al diagnóstico en estos pacientes, además de ser útil en la estadificación.			
Se debe corroborar el diagnostico con estudios moleculares, ya sea por FISH o PCR-TR. Se demuestra que en pacientes con sospecha de sarcomas, aun contando con un patólogo experto que realice el diagnóstico, las pruebas moleculares hacen más probable un diagnóstico certero. Específicamente para sarcoma de Ewing en un 12% de los casos se diagnosticó correctamente al agregar un estudio molecular.			
TRATAMIENTO			
Se recomienda utilizar 6 ciclos VIDE seguido de un ciclo con Vincristina, actinomicina e ifosfamida previo al control local, posteriormente para la consolidación se puede emplear ciclofosfamida o ifosfamida en el tratamiento de pacientes con sarcoma de Ewing de riesgo estándar.			
Se recomienda de acuerdo al esquema del COG, se utilicen ciclos de quimioterapia con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternado con ifosfamida y etoposido, se recomienda la administración de quimioterapia cada 14 días			
Los pacientes con sarcoma de Ewing metastásico se pueden beneficiar de recibir hasta 5 ciclos de quimioterapia, posteriormente tratamiento local y trasplante autólogo de médula ósea. Con este abordaje se obtuvo una supervivencia global de 38%			
Se recomienda que en pacientes con metástasis a hueso, médula ósea o metástasis multifocales, se otorguen 6 ciclos de quimioterapia de inducción VIDE, un ciclo VAI y posteriormente a todos los pacientes recibieron trasplante autólogo de médula ósea			
El tratamiento de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing se asignara de acuerdo con el riesgo, en la actualidad definido como riesgo estándar (tumores localizados y con necrosis de 90% o más) y alto riesgo (tumores localizados con necrosis menos de 90%, esqueleto axial o metastásicos)			

La radioterapia debe iniciar en la semana 12 si recibe tratamiento con el esquema VAC/IE o en la semana 18 si recibe el esquema VIDE	
Los pacientes con sarcoma de Ewing en recaída o con enfermedad progresiva tienen un pronóstico adverso, a pesar del tratamiento con quimioterapia que se administre, no se ha demostrado mejoría en la supervivencia	
El uso de topotecan por 5 días y ciclofosfamida por 5 días obtuvo una respuesta completa en 32% y supervivencia global a un año de 61% en que variedad de sarcoma	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	
El mejor tratamiento debe de ser individualizado a cada paciente; el control local de la enfermedad puede lograrse mediante resección quirúrgica o amputación.	
Se deberá realizar una resección amplia del tumor con márgenes sanos, los márgenes quirúrgicos negativos optimizan el control local del tumor y disminuyen la posibilidad de recurrencia local.	
La extirpación quirúrgica completa se considera la mejor modalidad de control local. Únicamente se debe considerar radioterapia sola como control local cuando la resección quirúrgica es imposible. Debe evitarse cirugía intralesional ya que no hay mayor beneficio que la radioterapia sola.	
Los pacientes con metástasis óseas o de médula ósea y aquellos con enfermedad recurrente tienen bajas tasas de supervivencia, a pesar de esto se recomienda el control local de las metástasis óseas con cirugía y radioterapia	
RESULTADOS	
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)	

4. GLOSARIO

1. **Adyuvancia:** tratamiento oncológico (radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia) que se realiza como complemento del tratamiento de control local
2. **Aloinjerto:** trasplante de órgano, tejido o células de un individuo a otro individuo que es de la misma especie
3. **Cirugía conservadora de extremidad:** la cirugía conservadora de miembro persigue la exéresis completa del tumor, con márgenes de seguridad, así como la sustitución del defecto estructural mediante la implantación de prótesis o injertos.
4. **Cirugía Radical:** significa la resección de todo el compartimento anatómico que contiene la lesión incluyendo la envoltura fascial circundante; es decir la resección en bloque de todo el compartimento afectado junto con los grandes vasos y troncos nerviosos de la región.
5. **Cromosoma:** son estructuras en el interior de la célula que contiene información genética. Cada cromosoma de nuestras células está formado por una molécula de ADN, asociada a ARN y proteínas.
6. **Endoprótesis:** es un conjunto de elementos que reemplaza una parte anatómica, que se coloca en la articulación dañada y que una vez en su sitio permite la movilidad de la articulación
7. **Gammagrama:** es un estudio de imagen en el cual se suministran dosis bajas de un radioisótopo o isótopo radioactivo, principalmente el Tecnecio 99, por vía intravenosa para posteriormente ver su distribución en el esqueleto así como el algún órgano específico.
8. **Glicoproteína:** las glicoproteínas son proteínas (principalmente las proteínas intrínsecas de membrana y de secreción) que son modificadas después de la traducción para unir covalentemente una parte oligosacárida.
9. **Inmunohistoquímica:** es un método basado en las reacciones inmunoenzimáticas usando anticuerpos mono o policlonales para detectar antígenos de células de tejidos.
10. **Li Fraumeni:** es una enfermedad rara autosómica dominante que afecta a pacientes jóvenes y que consiste en una predisposición a desarrollar un amplio rango de tumores.
11. **Microtubulos:** los microtúbulos son un componente del citoesqueleto que se encuentra en todo el citoplasma. Estos polímeros tubulares de tubulina pueden crecer hasta 50 micras y son altamente dinámicos. El diámetro externo de un microtúbulo es de aproximadamente 24 nm, mientras que el diámetro interno es de aproximadamente 12 nm.
12. **Neoadyuvante:** tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Es un tipo de terapia de inducción.
13. **Neurofilamento:** tipo de filamento intermedio de unos 7 nm de espesor, presente en el citoplasma de las neuronas. Está en contacto con los neurotúbulos, por medio de puentes de unión y conecta la membrana celular, la mitocondria y los polirribosomas. Interviene en el mantenimiento de la estructura neuronal y en el transporte axónico.

- 14. Osteoide:** es la porción orgánica sin mineralizar de la matriz ósea que se forma con anterioridad a la maduración del tejido óseo. Los osteoblastos comienzan el proceso de formación tisular del hueso secretando el osteoide como varias proteínas específicas.
- 15. Osteólisis:** es la disminución de la densidad o capacidad de atenuación de las estructuras óseas, que puede estar ocasionado por una disminución o destrucción de las trabéculas óseas, o ser consecuencia de una escasa mineralización de las mismas.
- 16. PET CT:** es un estudio conformado por la combinación de una tomografía por emisión de positrones (PET) y de una tomografía computarizada (TC) en un único equipo (PET/TC) permite fusionar y correlacionar con un elevado grado de precisión imágenes anatómicas y metabólicas
- 17. Proteína quimérica:** proteína elaborada con un gen de fusión, que se crea al unir partes de dos genes diferentes. Los genes de fusión se pueden presentar de forma natural en el cuerpo mediante la transferencia de ADN entre los cromosomas.
- 18. Reacción perióstica:** es la formación de hueso en respuesta a lesiones u otros estímulos del periostio alrededor del hueso
- 19. Roseta de Homer Wright:** agrupación esférica de células tumorales de color oscuro alrededor de un área central pálida eosinófila que contiene neurofibrillas.
- 20. Sialoglicoproteína:** elemento que forma parte, junto con los glicosaminoglicanos, de los dos principales componentes de carbohidratos (no colágenos) de la membrana basal glomerular.
- 21. Supervivencia global:** periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
- 22. Supervivencia libre de evento:** el tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas en un ensayo clínico no ha tenido recurrencia del cáncer o este no ha empeorado.
- 23. Telómero:** son zonas que confieren estabilidad a la estructura de los cromosomas y que permite el desarrollo de la segmentación de las células. Se trata de sectores repetitivos que presentan ADN no codificante.
- 24. Telomerasa:** enzima de las células que las ayuda a mantenerse vivas al agregar ADN a los telómeros (extremos de los cromosomas). Cada vez que una célula se multiplica, los telómeros pierden una cantidad pequeña de ADN y se acortan.
- 25. Translocación:** anomalía cromosómica que se debe al cambio de posición de un segmento cromosómico. El segmento translocado puede situarse en el mismo cromosoma (translocación intracromosómica) o a otro cromosoma (translocación intercromosómica).
- 26. TP53:** gen supresor de tumores que, por lo general, impide el crecimiento de los tumores. Este gen está alterado en muchos tipos de cáncer

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Abed R, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun;36(4):342-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.010. Epub 2010 Mar 12.
2. Bedetti B, Wiebe K, Ranft A, Aeberth H, Schmidt J, Jürgens H, et al. Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial. *Ann Surg Oncol.* 2015 Sep;22(9):2853-9. doi: 10.1245/s10434-015-4630-0.
3. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Feb;15(2):155-167.
4. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006
5. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2014 Nov;4(11):1326-41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1037.2014, "The genomic Landscape of pediatric Ewing sarcoma". *Cancer Discov*;4: 1326
6. Dagher R, Pham TA, Sorbara L, Kumar S, Long L, Bernstein D, et al. Molecular confirmation of Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001 May;23(4):221-4.
7. de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):204-13
8. Dunst J, Jürgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jul 15;32(4):919-30.
9. El Weshi A, Memon M, Raja M, Bazarbashi S, Rahal M, El Foudeh M, et al. VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) in adult patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27:529-34
10. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii113-23. doi: 10.1093/annonc/mdu256. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7.
11. Ferrari S, del Prever Ab, Palmerini E, Staals E, Berta M, Balladelli A et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:581-4
12. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist.* 2012;17(3):321. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0265. Epub 2012 Feb 23.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008 May

- 10;336(7652):1049-51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE. Erratum in: BMJ. 2008 Jun 21;336(7658): doi:10.1136/bmj.a402.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review. Erratum in: BMJ.2008 Jun 21;336(7658):doi:10.1136/bmj.a403.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE.
17. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer. 2010 Jan 15;116(2):443-50. doi: 10.1002/cncr.24740.
18. Hancock JD, Lessnick SL. A transcriptional profiling meta-analysis reveals a core EWS-FLI gene expression signature. Cell Cycle. 2008 Jan 15;7(2):250-6.
19. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. Cancer. 2002 Jun 15;94(12):3277-84. Erratum in: Cancer. 2003 Jun 15;97(12):3130.
20. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed ewing tumors . Pediatr Blood Cancer 2006;47;795-800
21. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):532-538. doi: 10.1016/S1470-20
22. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. Jpn J Clin Oncol. 2007 Feb;37(2):79-89. Epub 2007 Feb 1.
23. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al . Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2006 Jul;47(1):22-9.45(15)00583-5.
24. Kebudi R, Cakir FB, Gorgun O, Agaoglu FY, Darendeliler E. A modified protocol with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for recurrent/progressive ewing sarcoma family tumors. Pediatr Hematol Oncol. 2013 Apr;30(3):170-7. doi: 10.3109/08880018.2013.767868.
25. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2016 May;58:104-11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.007
26. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al . Primary disseminated multifocal ewing sarcoma: Results of the Euro-Ewing 99 Trial. Journal of Clinical Oncology 2010; 28:3284-3291

27. Liu F, Zhang Q, Zhu D, Li Z, Li J, Wang B, et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(36):e1462. doi: 10.1097/MD.0000000000001462. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e187a. Liu, Fengxia [Added].
28. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):163-70. doi: 10.1002/pbc.21596.
29. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose bulsufan plus melphalan as consolidation in metastatic ewing tumors: A study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006;24:3997-4002
30. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al; European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4385-93. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720
31. Pecorino L, 2012. "Molecular Biology of Cancer", Oxford University Press.
32. Pizzo P, 2015. "Principles and Practice of Pediatric Oncology" 7th edition. Williams and Wilkins
33. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1621-5. doi: 10.1002/pbc.24621. Epub 2013 Jun 15.
34. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):375-84.
35. Scottish Executive. Scottish referral guidelines for suspected cancer. 2014 [cited 12 Sept 2018]; Available at: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=2657a8a2-0a50-43d0-a277-efaf706f9ea9&version=-1>
36. Valery PC, Williams G, Sleight AC, Holly EA, Kreiger N, Bain C. Parental occupation and Ewing's sarcoma: pooled and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2005 Jul 10;115(5):799-806.
37. van Maldegem AM, Benson C, Rutkowski P, Blay JY, van den Berg H, Placzke J, et al. Etoposide and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan;62(1):40-4. doi: 10.1002/pbc.25230. Epub 2014 Sep 22.
38. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5435-41.

39. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 May;16(5):536-563. doi:10.6004/jnccn.2018.0025.
40. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2007;48:132-9
41. Werier J, Yao X, Caudrelier JM, di Primio G, Ghert M, Gupta AA, et al. Evidence-based guideline recommendations on treatment strategies for localized Ewing's sarcoma of bone following neo-adjuvant chemotherapy. Surg Oncol. 2016 Jun;25(2):92-7. doi: 10.1016/j.suronc.2016.03.006.
42. Whelan JS, McTiernan A, Kakouri E, Kilby A, London Bone and Soft Tissue Tumour Service. Carboplatin-based chemotherapy for refractory and recurrent Ewing's tumours. Pediatr Blood Cancer 2004; 43:237-42
43. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012 Nov 20;30(33):4148-54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703. Epub 2012 Oct 22. Erratum in: J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):814. Dosage error in article text.
44. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al; Children's Oncology Group. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3838-43. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4947.
45. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346. doi: 10.1056/NEJMoa1508054.

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Regional del ISSSTE 1º de Octubre** 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 **CENETEC**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de Sonora y al IMSS** que participó en los procesos de **validación y verificación** por su valiosa colaboración en esta guía.

7. COMITÉ ACADÉMICO

CENTRO NACIONAL DE EXCELENCIA TECNOLÓGICA EN SALUD (CENETEC)

Dr. Francisco Ramos Gómez *Director General*

Dr. Jesús Ojino Sosa García *Director de Integración de GPC*

Dr. Arturo Ramírez Rivera *Subdirector de GPC*

Dra. Violeta Estrada Espino *Departamento de validación y normatividad de GPC*

Dr. Jorge Alberto Guadarrama Orozco *Coordinador de guías de medicina interna*

Dr. Miguel Patiño González *Coordinador de guías de medicina interna*

Dra. Mónica Rosalía Loera Pulido *Coordinadora de guías de ginecología y obstetricia*

Dr. Joan Erick Gómez Miranda *Coordinador de guías de cirugía*

Dr. Christian Fareli González *Coordinador de guías de cirugía*

Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén *Coordinadora de guías de pediatría*

Lic. José Alejandro Martínez Ochoa *Investigación documental*

Dr. Pedro Nieves Hernández *Subdirector para la gestión de GPC*

Dra. Maricela Sánchez Zúñiga *Departamento de apoyo científico para GPC*

8. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. José Narro Robles
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Mtro. Tuffic Miguel Ortega
Director General

**Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores del
Estado**

Lic. José Reyes Baeza Terrazas
Director General

**Sistema Nacional para el Desarrollo
Integral de la Familia**

Lic. Laura Barrera Fortoul
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos

Mtro. Carlos Alberto Treviño Medina
Director General

**Secretaría de Marina Armada de
México**

Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Jesús Ancer Rodríguez
Secretario del Consejo de Salubridad General

DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

Hospital Infantil de México
Dr. José Alberto García Aranda
Director General

**Hospital Regional de Alta Especialidad
de Ixtapaluca**

Dr. Heberto Arboleya Casanova
Director Médico

Hospital Regional 1° de Octubre

Samuel Gabriela Horta Mendoza
Director General

Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Alejandro Serrano Sierra
Director General

9. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. José Meljem Moctezuma	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Mtro. Antonio Chemor Ruíz	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Dr. Isidro Ávila Martínez	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Dr. Jesús Ancer Rodríguez	Titular
Secretario del Consejo de Salubridad General	Gral. Bgda. D.E.M. M.C. José Luis Ojeda Delgado	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	Dr. José de Jesús Arriaga Dávila	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Dr. Jorge Guerrero Aguirre	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Mtro. José Luis García Espinosa	Titular
Director General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dra. María Virginia Rico Martínez	Titular
Directora General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dr. Onofre Muñoz Hernández	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Dr. Sebastián García Saísó	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	Dr. Adolfo Martínez Valle	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	Dr. Héctor Hiram Hernández Bringas	Titular
Director General de Información en Salud	Dr. Francisco Ramos Gómez	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Dr. César Humberto Franco Mariscal	Titular 2018-2019
Secretario de Salud y Director General de Servicios de Salud de Durango	Dr. Carlos de la Peña Pintos	Titular 2018-2019
Secretario de Salud del Estado de Guerrero	Dra. Mónica Liliana Rangel Martínez	Titular 2018-2019
Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios de Salud de San Luis Potosí	Dr. Armando Mansilla Olivares	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México	Dr. Jesús Tapia Jurado	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Dr. Javier Mancilla Ramírez	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría	Lic. Héctor Valle Mesto	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Dr. Julio César Gómez Fernández.	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	Dr. Heberto Arboleya Casanova	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.	Dr. Roberto Simón Sauma	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Dr. Jesús Ojino Sosa García	Secretario Técnico
Director de Integración de Guías de Práctica Clínica		