



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO INICIAL DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

ANEXOS

GPC N°29

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Moreno Larrea Mariela del Carmen, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Pizarro Perea Marlies Gyssel, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Rojas Soto Ninoska Julia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Aranda Gomero Lourdes María del Pilar, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Arteta Altamirano Cecilia, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Eyzaguirre Zapata Renee Mercedes, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Goicochea Lugo Sergio, IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez Wendy, IETSI, EsSalud
- Taype Rondán Alvaro, IETSI, EsSalud
- Timaná Ruiz Raúl, IETSI, EsSalud

Revisor Externo

Dra. Molina Almanza, Maribel Milagro, médica especialista en hematología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Docente de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Anexos. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Agradecemos a las siguientes personas por su colaboración en la búsqueda sistemática, extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios primarios:

Franko García Solorzano

Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

Nicole Villagaray Pacheco

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica.....	5
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	9
Anexo N° 3: Tablas de evaluación del riesgo de sesgo en los estudios.....	22
Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE	27
Anexo N° 5: Resumen y principales consideraciones de los protocolos de manejo de Leucemia Linfoblástica Aguda según grupo etario.....	36
Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para niños (1 a 14 años), adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años): ALL IC-BFM 2009.....	36
Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos (36 a 60 años): PETHEMA: LAL-2019.....	43
Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos mayores (61 a más años): PETHEMA: LAL 07-OLD 2013.....	53

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
ANEXOS**

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica

Búsqueda:

Periodo de búsqueda: hasta setiembre 2018

Detalles de la búsqueda (base de datos, términos de búsqueda y número de resultados que abordaron el ámbito de la guía):

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabases.com	<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphoblastic Leukemia • Acute Lymphocytic Leukemia • Acute Lymphoblastic Leukaemia • Acute Lymphocytic Leukaemia • ALL 	3
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphoblastic Leukemia • Acute Lymphocytic Leukemia • Acute Lymphoblastic Leukaemia • Acute Lymphocytic Leukaemia • ALL 	0
eGuidelines		<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphoblastic Leukemia • Acute Lymphocytic Leukemia • Acute Lymphoblastic Leukaemia • Acute Lymphocytic Leukaemia • ALL 	0
Epistemonikos GRADE guidelines repository		<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphoblastic Leukemia • Acute Lymphocytic Leukemia • Acute Lymphoblastic Leukaemia • Acute Lymphocytic Leukaemia • ALL 	0
Organismos elaboradores de GPC:			
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – Mexico	http://www.cenetec.salud.gob.mx/	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocítica Aguda • Leucemia Linfoblástica Aguda 	1
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocítica Aguda • Leucemia Linfoblástica Aguda 	0
IETS Colombia	http://www.iets.org.co/	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocítica Aguda • Leucemia Linfoblástica Aguda 	2
Ministerio de salud de Chile		<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Linfocítica Aguda • Leucemia Linfoblástica Aguda 	1
Bases de datos:			
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	((“Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB]))) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]))	0
Google Scholar	https://scholar.google.com.pe/	<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphoblastic Leukemia Guideline • Acute Lymphocytic Leukemia Guideline • Acute Lymphoblastic Leukaemia Guideline 	0

Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados que abordaron el ámbito de la guía
		<ul style="list-style-type: none"> • Acute Lymphocitic Leukaemia Guideline • ALL Guideline • Leucemia Linfocítica Aguda Guía de práctica clínica • Leucemia Linfoblástica Aguda Guía de práctica clínica 	

Guías encontradas:

Se encontraron 7 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, las cuales cumplieron con realizar búsquedas sistemáticas para responder al menos una de las preguntas establecidas para la presente GPC. Estas guías se presentan a continuación:

Institución o autor	Título	País o región	Año	Realizaron búsquedas sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – Mexico (CENETEC)	Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto	México	2018	Sí
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – Colombia (IETS Colombia)	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años	Colombia	2017	Sí
CAP/ASH	Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology	Estados Unidos	2016	Sí
Canada SCT	Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia	Canadá	2016	Sí
Canada TKI	Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus.	Canadá	2014	Sí
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – Colombia (IETS Colombia)	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloides aguda en niños, niñas y adolescentes	Colombia	2013	Sí
Ministerio de Salud de Chile (MINSAL Chile)	Leucemia en personas de 15 años y más	Chile	2013	Sí

Evaluación con AGREE-II:

Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas al instrumento AGREE-II se detallan a continuación:

Ítems	GPC CENETEC	GPC IETS-adultos	GPC CAP/AS H	GPC CANADA SCT	GPC CANADA TKI	GCP IETS niños	GPC MINSAL
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	85.7%	100.0%	100.0%	100.0%	85.7%	100.0%	42.9
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	57.1%	85.7%	42.9%	85.7%	85.7%	85.7%	42.9
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	28.6%	71.4%	28.6%	57.1%	28.6%	71.4%	28.6
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	42.9%	85.7%	71.4%	57.1%	57.1%	85.7%	57.1
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	57.1%	85.7%	57.1%	57.1%	42.9%	85.7%	57.1
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	57.1%	85.7%	57.1%	71.4%	57.1%	85.7%	57.1
7. La guía ha sido revisada por	71.4%	85.7%	71.4%	57.1%	14.3%	85.7%	42.9

Ítems	GPC CENETEC	GPC IETS-adultos	GPC CAP/ASH	GPC CANADA SCT	GPC CANADA TKI	GCP IETS niños	GPC MINSAL
expertos externos antes de su publicación							
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	57.1%	71.4%	42.9%	14.3%	14.3%	71.4%	42.9
Total	50%	81%	52%	56%	40%	81%	38%

GPC CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto. 2018

GPC IETS-adultos (Colombia): Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. 2017.

GPC CAP/ASH: College of American Pathologists and the American Society of Hematology (CAP/ASH). Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. 2016.

GPC CANADA SCT: Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. 2016.

GPC CANADA TKI: Couban S, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. Current Oncology. 2016;21: e265-309

GPC IETS-niños: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013.

GPC MINSAL: Ministerio de Salud de Chile. Leucemia en personas de 15 años y más. 2013.

Como se observa, dos de las GPC preseleccionadas tuvieron puntaje > 60% en el dominio 3 (rigor metodológico):

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. 2017.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas

Preguntas 1, 2 y 3: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Se realizó una estrategia de búsqueda para las preguntas 1, 2 y 3:

- **Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?**
- **Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?**
- **Pregunta 3: En adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 a más años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?**

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Se abordaron 3 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes niños con LLA	Protocolos de manejo	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de eventos • Supervivencia global • Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo. • Remisión completa post-inducción. • Tasa de recaída. • Mortalidad no relacionada a la recaída. • Remisión completa.
2	Pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA	Protocolos de manejo	
3	Pacientes adultos y/o adultos mayores con LLA	Protocolos de manejo	

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1, 2 y 3	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre de 2018	• PUBMED: 06	PICO N° 1	1	0
					PICO N° 2	2	1
					PICO N° 3	1	0

B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1, 2 y 3	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre de 2018	• PUBMED: 992	PICO N° 1	1	0
					PICO N° 2	1	0
					PICO N° 3	2	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	("Antineoplastic Protocols"[MESH] OR Antineoplastic Protocol*[TIAB] OR Antineoplastic Regimen*[TIAB] OR Cancer Treatment Protocol*[TIAB] OR Cancer Treatment Regimen*[TIAB] OR "fralle 93"[TIAB] OR "all 97"[TIAB] OR "all 6"[TIAB] OR "all 7"[TIAB] OR "all 8"[TIAB] OR "all 9"[TIAB] OR "all xh 99"[TIAB] OR dcog[TIAB] OR bfm[TIAB] OR "ccg 1882"[TIAB] OR "ccg 1901"[TIAB] OR "lala 94"[TIAB] OR "ukall xii"[TIAB] OR e2993[TIAB] OR hovon[TIAB] OR gmall[TIAB] OR pethema[TIAB] OR mrc[TIAB] OR calgb[TIAB] OR hkall97[TIAB] OR gatla[TIAB] OR tccsg[TIAB] OR "hyper CVAD"[TIAB] OR tpog[TIAB] OR "graall 2003"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	(Systematic[sb])
#4	Tipo de estudio	((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))
	Término final (Búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A (para las PICO 1, 2 y 3):		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. Cancer. 2010 Jul 15;116(14):3447-57. 	RS	No compararon protocolos sino los tipos de manejo en pacientes adultos: trasplante de células madre versus quimioterapia.
Búsqueda B (para las PICO 1, 2 y 3):		
<ul style="list-style-type: none"> Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. Journal of clinical oncology. 2013;32(3):174-84. 	ECA	No compararon protocolos de manejo.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Búsqueda A (pregunta 2):	
<ul style="list-style-type: none"> Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. American journal of hematology. 2012;87(5):472-8. 	RS
Búsqueda B (pregunta 3):	
<ul style="list-style-type: none"> Lamanna N, Heffner LT, Kalaycio M, Schiller G, Coutre S, Moore J, Seiter K, Maslak P, Panageas K, Golde D, Weiss MA. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia: do the specifics of the regimen matter?: Results from a prospective randomized trial. Cancer. 2013 Mar 15;119(6):1186-94. 	ECA

Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4	Personas con LLA	Primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica / Primera punción lumbar días después del inicio de la quimioterapia sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Compromiso del SNC

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 30	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsquedas A y B:

Estrategias de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	(cerebrospinal fluid [TIAB] OR lumbar puncture* [TIAB] OR intrathecal [TIAB]) AND (delay* [TIAB] OR day* [TIAB])
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
• Ninguno		
Búsqueda B:		
• Ninguno		

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
Búsqueda A:	
• Ninguno	
Búsqueda B:	
• Ningún ECA	

Pregunta 5: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con LLA	Protocolo B aumentado / Protocolo B estándar	Supervivencia libre de eventos. Supervivencia global. Supervivencia libre de enfermedad. Toxicidad a la terapia

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de ECA y estudios observacionales	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 19	6	3

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	(Augmented[TIAB] AND (Berlin-Frankfurt-Munster[TIAB] OR BFM[TIAB] OR post-induction[TIAB] OR ABFM[TIAB]))
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (Búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
Búsqueda B:		
<ul style="list-style-type: none"> • Bowman WP, et al. Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia: results of Children's Oncology Group trial P9906. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2011 Oct;57(4):569-77. 	Observacional	No realiza comparación entre el régimen aumentado del BFM y el estándar.
<ul style="list-style-type: none"> • Donadieu J, Hill C. Augmented post-induction therapy in childhood lymphoblastic leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 1998 Oct 8;339(15):1080-1. 	Carta al editor	No realiza comparación entre el régimen aumentado del BFM y el estándar.
<ul style="list-style-type: none"> • Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i>. 1997 Jun;15(6):2222-30. 	Observacional	No es un ECA. La población incluye adolescentes. Se comparan pacientes con respuesta rápida y respuesta lenta al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • Rytting ME, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. <i>Am J Hematol</i>. 2016 Aug;91(8):819-23. 	Observacional	La población fue adolescentes y adultos jóvenes. Se compara el régimen aumentado del BFM versus otro protocolo no pediátrico.
<ul style="list-style-type: none"> • Rytting ME, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy in adolescents and young adults 	Observacional	La población fue adolescentes y

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
Búsqueda B:		
(AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer. 2014 Dec 1;120(23):3660-8.		adultos jóvenes. Se compara el régimen aumentado del BFM versus otro protocolo no pediátrico.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Búsqueda A:	
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 	
Búsqueda B:	
<ul style="list-style-type: none"> Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, Wolff L, Uckun FM, Gaynon PS. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med. 1998 Jun 4;338(23):1663-71. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, Seibel NL. Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9 /l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2015 Feb;168(4):533-46. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, Longo WL, Williams EC, Lionberger J, Kim K, Kim J, Esterberg E, Juckett MB. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Munster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2008 Dec;49(12):2298-307. 	Observacio nal

Pregunta 6: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con LLA de riesgo intermedio de linaje B	Distintas dosis de metotrexato	Mortalidad Supervivencia libre de enfermedad Calidad de vida Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 0	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2018	Pubmed: 140	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsquedas A y B:

Estrategias de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2018		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB]))) AND ("B-Cell"[TIAB] OR "B Cell"[TIAB] OR "precursor B" [TIAB])
#2	Intervención	methotrexate[TIAB]
#3	Tipo de estudio	systematic [sb]
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
• Ninguno		
Búsqueda B:		
• Ninguno		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Búsqueda A:	
• Ninguno	
Búsqueda B:	
• Ninguno	

Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con LLA	Brindar TKI / No brindar TKI	Mortalidad Supervivencia libre de enfermedad Calidad de vida Efectos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2018	Pubmed: 1	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2018	Pubmed: 617	1	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsquedas A y B:

Estrategias de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: diciembre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB])) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])) AND ("Philadelphia Chromosome"[Mesh] OR Philadelphia*[TIAB] OR Ph[TIAB] OR "Fusion Proteins, bcr-abl"[Mesh] OR (bcr[TIAB] AND abl [TIAB]))
#2	Intervención	("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR imatinib[TIAB] OR Gleevec[TIAB] OR Glivec[TIAB] OR ST1571[TIAB] OR (ST[TIAB] AND 1571[TIAB]) OR STI571[TIAB] OR (ST[TIAB] AND 571[TIAB]) OR CGP57148[TIAB] OR (CGP[TIAB] AND 57148[TIAB]) OR CGP57148B[TIAB] OR (CGP[TIAB] AND 57148B[TIAB]) OR "Dasatinib"[Mesh] OR bms354825[TIAB] OR (bms[TIAB] AND 354825[TIAB]) OR sprycel[TIAB] OR nilotinib[TIAB] OR tasigna[TIAB] OR amn107[TIAB] OR (amn[TIAB] AND 107[TIAB]) OR "ponatinib"[Supplementary Concept] OR ap24534[TIAB] OR (ap[TIAB] AND 24534[TIAB]) OR iclusig[TIAB] OR "bosutinib" [Supplementary Concept] OR "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-trifluoromethylphenyl)-3-(4-pyrazin-2-ylpyrimidin-2-ylamino)benzamide"[Supplementary Concept] OR Asciminib[TIAB] OR "danusertib"[Supplementary Concept] OR "rebastinib" [Supplementary Concept])
#3	Tipo de estudio (RS)	systematic [sb]
#4	Tipo de estudio (ECA)	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
	Término final (búsqueda A)	#1 AND #2 AND #3
	Término final (búsqueda B)	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
Búsqueda B:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
Búsqueda A:	
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 	
Búsqueda B:	
<ul style="list-style-type: none"> Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. The lancet oncology. 2012;13(9):936-45. 	ECA

Pregunta 8: En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con LLA	Trasplante haploidéntico /Trasplante alogénico	<ul style="list-style-type: none"> Recaída Supervivencia libre de eventos Supervivencia global Supervivencia libre de enfermedad Enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos a mayo 2019	Pubmed: 6	1	1
B	Actualización de la búsqueda de la RS Yang	Búsqueda de estudios primarios	Desde el inicio de los tiempos a julio 2019	Pubmed: 68	5	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: mayo 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MESH] OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]) AND (Lymphoblastic [TIAB] OR Lymphocytic [TIAB] OR Lymphoid [TIAB])))
#2	Intervención	("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Cell Transplantation"[Mesh] OR transplant*[TIAB]) AND (allogen*[TIAB] OR "allo-sct"[TIAB]) AND (Haploidentical[TIAB] OR "haplo-sct"[TIAB])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
	Término final (Búsqueda A)	#2 AND #3

Búsqueda B: búsqueda de estudios primarios para actualización de RS:

Estrategia de búsqueda descrita en RS Yang 2019:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: desde 21 de junio 2017 hasta Julio de 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	hematological disease OR (Acute [TIAB] AND (Leukemia [TIAB] OR Leukaemia [TIAB]))
#2	Intervención	matched AND (haploidentical OR haplo-identical OR haplo identical OR haplo transplantation OR haplo transplant OR haplo-SCT OR haplo-HSCT OR haplo-HCT)
	Término final (Búsqueda B)	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
Búsqueda B:		
<ul style="list-style-type: none"> McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, Kasamon YL, Showel MM, Bolanos-Meade J, et al. Grade II Acute Graft-versus-Host Disease and Higher Nucleated Cell Graft Dose Improve Progression-Free Survival after HLA-Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide. <i>Biology of blood and marrow transplantation: journal of</i> 	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Búsqueda A:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
Búsqueda B:		
the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(2):343-52		
<ul style="list-style-type: none"> Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. <i>Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> 	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado
<ul style="list-style-type: none"> Ding L, Zhu H, Han DM, Wang ZD, Zheng XL, Dong L, et al. [Clinical Study on Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia with Haploidentical-Hematopoietic Stem Cell Transplantation]. <i>Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi</i>. 2017;25(5):1524-7 	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado
<ul style="list-style-type: none"> Dou L-P, Li H-H, Wang L, Li F, Huang W-R, Yu L, et al. Efficacy and Safety of Unmanipulated Haploidentical Related Donor Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. <i>Chin Med J (Engl)</i>. 2018;131(7):790-8 	EO	No hace la comparación entre trasplante haploidentico y no emparentado

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Búsqueda A:	
<ul style="list-style-type: none"> Yang B, Yu R, Cai L, Bin G, Chen H, Zhang H, et al. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis. <i>Bone marrow transplantation</i>. 2019;54(1):99-122. 	RS
Búsqueda B:	
<ul style="list-style-type: none"> Slade, Michael et al. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i>, Volume 23, Issue 10, 1736 – 1743 	EO

Listado de citas **incluidas** por otras fuentes:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Han LJ, Wang Y, Fan ZP, Huang F, Zhou J, Fu YW, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. <i>British journal of haematology</i>. 2017;179(1):120-30 	EO
<ul style="list-style-type: none"> Gao L, Zhang C, Gao L, Liu Y, Su Y, Wang S, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study in Southwest China. <i>Journal of hematology & oncology</i>. 2015; 8:90. 	EO

Anexo N° 3: Tablas de evaluación del riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

No se contaron con RS que abordaran dicha PICO por lo que no se realizó la evaluación AMSTAR II.

Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Evaluación de la RS con el instrumento AMSTAR II

Ítems del instrumento	Ram 2012
Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	-
Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
La selección de estudios fue hecha por dos investigadores de manera independiente	X
Se realizó una extracción de data duplicada	X
Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	-
Descripción de estudios incluidos en detalle	X
Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X
Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	-
Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X
Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X
Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X
Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	-
Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje:	12
Confianza general	Críticamente baja

Pregunta 3: En adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 a más años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Evaluación del ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Lamanna (2013)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	Poco claro
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	Poco claro
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	Poco claro
Otros sesgos	Otros sesgos	Bajo riesgo

Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?

No se contaron con RS que abordaran dicha PICO por lo que no se realizó la evaluación AMSTAR II.

Pregunta 5: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?

No se contaron con RS que abordaran dicha PICO por lo que no se realizó la evaluación AMSTAR II.

Pregunta 6. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?

Evaluación de ECA con la herramienta Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Nachman (1998)	Hasting (2015)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	Bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	Poco claro
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	Poco claro	Poco claro
Otros sesgos	Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo

Evaluación de los estudios observacionales con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo ROBINS-I:

Fase del estudio	Sesgo	Chang (2008) Juicio (riesgo de sesgo bajo, moderado, serio o crítico)
Pre-intervención	Sesgo debido a confusión	Riesgo crítico
	Sesgo en la selección de participantes para el estudio	Riesgo bajo
Al momento de la intervención	Sesgo en la clasificación de la intervención	Riesgo bajo
Post-intervención	Sesgo debido a desviaciones en las intervenciones planeadas	Riesgo moderado
	Sesgo debido a datos faltantes	Riesgo serio
	Sesgo en la medición de los desenlaces	Riesgo bajo
	Sesgo en la selección del resultado reportado	Riesgo moderado

Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?

Evaluación de ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Biondi (2012)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	poco claro
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	alto riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	alto riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	bajo riesgo
Otros sesgos	Otros sesgos	alto riesgo

Pregunta 8. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?

Evaluación de la RS con el instrumento AMSTAR II

Ítems del instrumento	Yang 2017
Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	-
Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	-
Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
La selección de estudios fue hecha por dos investigadores de manera independiente	X
Se realizó una extracción de data duplicada	X
Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	-
Descripción de estudios incluidos en detalle	X
Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X
Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	-
Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	-
Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	-
Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	-
Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	-
Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje:	8
Confianza General:	Críticamente Baja

Evaluación de los estudios observacionales con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo ROBINS-I:

Sesgo	Gao (2015)	Han (2017)	Piemontese (2017)	Slade (2017)	Solomon (2016)	Bashey (2016)	Rashidi (2016)	Ciurea (2015)
Sesgo debido a confusión	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado
Sesgo en la selección de participantes para el estudio	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo moderado
Sesgo en la clasificación de la intervención	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado
Sesgo debido a desviaciones en las intervenciones planeadas	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Sesgo debido a datos faltantes	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Sesgo en la medición de los desenlaces	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Sesgo en la selección del resultado reportado	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo moderado

Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE

Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

No se realizó una tabla de evidencia debido a que no se encontraron RS o ECA y el GEG consideró plantear puntos de BPC.

Pregunta 2. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo "pediátrico"	protocolo "para adulto"	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por cualquier causa a 3 años												
8	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	No se presenta información en la RS	No se presenta información en la RS	RR 0.58 (0.51 a 0.67)	No se presenta información en la RS	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad por cualquier causa												
10	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	178/966 (18.4%)	702/1290 (54.4%)	RR 0.59 (0.52 a 0.66)	223 menos por 1.000 (de 261 menos a 185 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión completa post inducción												
7	estudios observacionales	serio ^c	no es serio	serio ^d	serio ^e	ninguno	743/780 (95.3%)	1034/1167 (88.6%)	RR 1.05 (1.01 a 1.10)	44 más por 1.000 (de 9 más a 89 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de eventos												
9	estudios observacionales	serio ^f	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	438/645 (67.9%)	414/1094 (37.8%)	RR 1.66 (1.39 a 1.99)	250 más por 1.000 (de 148 más a 375 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Recaídas												
8	estudios observacionales	serio ^g	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	169/857 (19.7%)	559/1132 (49.4%)	RR 0.51 (0.39 a 0.66)	242 menos por 1.000 (de 301 menos a 168 menos)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad no relacionada a recaída												
4	estudios observacionales	serio ^h	serio ⁱ	no es serio	serio ⁱ	ninguno	14/205 (6.8%)	30/231 (13.0%)	RR 0.53 (0.19 a 1.48)	61 menos por 1.000 (de 105 menos a 62 más)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. 70% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- b. En dos estudios, se incluyeron pacientes adultos con un valor máximo de edad de 57 años.
- c. 57% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala de Newcastle-Ottawa
- d. En un estudio se incluyó pacientes adultos con un valor máximo de edad de 57 años
- e. Intervalo de confianza cercano al valor de no efecto
- f. El 67% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- g. 63% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- h. 75% de los estudios obtuvieron un puntaje menor de 4 en la escala Newcastle-Ottawa
- i. No todos los intervalos de confianza se superponen, y existe heterogeneidad de 56%
- j. El intervalo de confianza comprende el valor de no efecto y el punto de corte 1.25

Pregunta 3: En adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 a más años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

No se realizó una tabla de evidencia debido a que no se encontraron RS o ECA y el GEG consideró plantear puntos de BPC.

Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?

No se realizó una tabla de evidencia debido a que no se encontraron RS o ECA y el GEG consideró plantear puntos de BPC.

Pregunta 5: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos*												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	75.0 ± 3.8%	55.0 ± 4.5%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global**												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	78.4 ± 3.7%	66.7 ± 4.2%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO
Toxicidad a la terapia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	90.97%	19.89%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; * p<0.001; ** p=0.02

Explicaciones

a. El estudio no incluye población latinoamericana

b. En el estudio no se muestra la edad más extrema y considera pacientes mayores a 14 años, los cuales no se corresponden con la definición de niño proporcionada por el GEG (01 a 14 años)

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos*												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	82.3 ± 1.6%	72.7 ± 1.9%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia global**												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	89.2 ± 1.3%	84.3 ± 1.5%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO
Supervivencia libre de enfermedad***												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	no es serio	ninguno	82.4 ± 1.6%	72.7 ± 1.9%	no estimable	-	⊕ ⊕ ⊕ ○ MODERADA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; * p=0.0003; ** p=0.0021; *** p=0.0003

Explicaciones

- a. El estudio no incluye población latinoamericana
- b. El estudio considera pacientes hasta los 21 años, los cuales no se corresponden con la definición de niño proporcionada por el GEG (01 a 14 años)

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	protocolo IB aumentado	protocolo IB estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de eventos												
1	estudios observacionales	extremadamente serio ^{a,b}	no es serio	muy serio ^{c,d}	serio ^e	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	39%	50%	no estimable		⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia global												
1	estudios observacionales	Extremadamente serio ^{a,b}	no es serio	muy serio ^{c,d}	serio ^f	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	61%	62%	no estimable		⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
Toxicidad a la terapia												
1	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	muy serio ^{c,d}	serio ^g	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	69%* 7.69%**	88%* 18.75%**	no estimable		⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; *Neuropatía periférica; **Toxicidad excesiva a la terapia que propició la discontinuación temprana del protocolo de tratamiento

Explicaciones

- a. No se menciona el método para el control de variables confusoras
- b. El estudio reporta que solo el 52% de participantes completaron el protocolo de tratamiento (38% en el grupo de pacientes que recibieron el protocolo IB aumentado y 63% en el grupo de tratamiento con el protocolo IB estándar)
- c. No incluye población latinoamericana
- d. La población estudiada incluye pacientes desde los 19 años hasta los 72, lo cual no concuerda con el criterio del GEG para adultos (35 a más años)
- e. Valor p=0.694 y tamaño de muestra pequeño (n=29)
- f. Valor p=0.948 y tamaño de muestra pequeño (n=29)
- g. Tamaño de muestra pequeño (n=29)

Pregunta 6. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?

No se realizó una tabla de evidencia debido a que no se encontraron RS o ECA y el GEG consideró plantear puntos de BPC.

Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TKI	No TKI	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de enfermedad, intention to treat (seguimiento: media 4 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio	muy serio ^a	Sospecha de sesgo de publicación ^b	-/46	-/44	HR 0.71 (0.33 a 1.54)	-- por 1.000 (de -- a --)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
								40.0%		96 menos por 1.000 (de 145 más a 245 menos)		
Supervivencia libre de enfermedad, as treated (seguimiento: media 4 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio	muy serio ^a	Sospecha de sesgo de publicación ^b	-/58	31/-	HR 0.35 (0.14 a 0.90)	-- por 1.000 (de -- a --)	⊕ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
								55.0%		306 menos por 1.000 (de 37 menos a 444 menos)		

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. El intervalo de confianza del HR incluye lo valoree 0.75 y 1.25

b. Solo se encontró un ECA, el cual fue financiado parcialmente por Novartis

Pregunta 8. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante haploidéntico	Trasplante de donador no relacionado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaídas (evaluado con: Relapse incidence)												
7	non-randomised studies	serio ^a	serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	789 participantes	5650 participantes	HR 0.97 (0.85 a 1.10) [Recaídas]	9 menos por 1.000 (de 47 menos a 29 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	38.6%		9 menos por 1.000 (de 47 menos a 29 más)		
Supervivencia Global (evaluado con: Overall survival)												
8	non-randomised studies	serio ^a	serio ^d	serio ^c	no es serio	ninguno	901 participantes	5694 participantes	HR 0.89 (0.80 a 0.99) [OS]	39 más por 1.000 (de 3 más a 73 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	51.1%		39 más por 1.000 (de 3 más a 73 más)		
Supervivencia libre de enfermedad (evaluado con: Disease free survival)												
5	non-randomised studies	serio ^a	serio ^d	serio ^c	serio ^e	ninguno	545 participantes	3580 participantes	HR 0.85 (0.75 a 0.96) [DFS]	53 más por 1.000 (de 14 más a 92 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	52.2%		53 más por 1.000 (de 14 más a 92 más)		
Mortalidad sin recidiva (evaluado con: Non relapse mortality)												
5	non-randomised studies	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio ^e	ninguno	615 participantes	5538 participantes	HR 0.77 (0.65 a 0.92) [NRM]	91 más por 1.000 (de 28 más a 153 más)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	21.0%		91 más por 1.000 (de 28 más a 153 más)		
aGVHD II-IV (evaluado con: aGVHD II-IV)												
3	non-randomised studies	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio ^e	ninguno	299 participantes	2168 participantes	HR 0.65 (0.53 a 0.81) [aGVHD II-IV]	96 menos por 1.000 (de 132 menos a 51 menos)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
							-	31.3%		96 menos por 1.000 (de 132 menos a 51 menos)		
aGVHD III-IV (evaluado con: aGVHD III-IV)												
3	non-randomised studies	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio ^e	ninguno	299 participantes	2168 participantes		52 menos por 1.000 (de 87 menos a 6 menos)		IMPORTANTE

Certeza de la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Trasplante haploidentico	Trasplante de donador no relacionado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							-	16.8%	HR 0.67 (0.46 a 0.96) [aGVHD III-IV]	52 menos por 1.000 (de 87 menos a 6 menos)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	
cGVHD (evaluado con: cGVHD)												
3	non-randomised studies	serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	299 participantes	2168 participantes	HR 0.49 (0.39 a 0.63) [cGVHD]	177 menos por 1.000 (de 217 menos a 124 menos)	⊕ ○ ○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
							-	39.5%		177 menos por 1.000 (de 217 menos a 124 menos)		

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

- a. Estudios con mayor peso en el meta-análisis tiene riesgo de sesgo en la selección de la intervención y comparador
- b. Algunos IC cruzan el punto de no efecto y presentan una heterogeneidad moderada
- c. Estudios incluyen poblaciones de AML y ALL
- d. Estimado puntual se basa en el resultado del estudio con mayor peso, los demás IC cruzan el punto de no efecto
- e. IC cruza punto de imprecisión

**Anexo N° 5: Resumen y principales consideraciones de los protocolos de manejo de
Leucemia Linfoblástica Aguda según grupo etario**

**Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para niños (1 a 14 años),
adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años): ALL IC-BFM 2009**

Fase del manejo	Dosis		Vía	Día	Consideraciones
PREFASE					
Prednisona	60 mg/m ² /día		VO o EV	1 al 7	En tres dosis por día. Incrementar gradualmente hasta conseguir la dosis final de 60 mg/m ² /día en el menor tiempo posible, máximo hasta el cuarto día.
FASE DE INDUCCIÓN					
Protocolo I´A: Pacientes con riesgo estándar de linaje B					
Prednisona	60 mg/m ² /día		VO o EV	8 al 28	En tres dosis por día. A partir del día 29 empezar a disminuir la dosis durante 9 días.
Vincristina	1.5 mg/m ² /día		EV	8, 15, 22 y 29	Considerar dosis máxima de 2 mg por dosis
Daunorubicina	30 mg/m ² /día		PI	8 y 15	Administrar mediante infusión en una hora
L-asparaginasa nativa de E. coli	5000 U/m ² /día		PI	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	Administrar mediante infusión en una hora. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m ² (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 o 2 dosis (según el momento del evento adverso y separadas 2 semanas entre sí). Una dosis de Asparaginasa pegilada sustituye a 4 dosis de Asparaginasa de E.coli nativa. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m ² /IM a días alternos, por 12 dosis, en los días 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 (6 dosis de asparaginasa de Erwinia sustituye a 4 de asparaginasa nativa de E.coli).
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 15, 33	El protocolo ALL IC-BFM 2009 contemplaba administrar Metotrexato por vía intratecal los días 1, 12 y 33. Sin embargo, el GEG consideró modificar los días en las que se realizan las administraciones acorde con lo expuesto en la pregunta 4 de la GPC.
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
Protocolo IA: Pacientes con riesgo estándar de linaje T, riesgo intermedio y alto riesgo					
Prednisona	60 mg/m ² /día		VO o EV	8 al 28	En tres dosis por día. A partir del día 29 empezar a disminuir la dosis durante 9 días.
Vincristina	1.5 mg/m ² /día		EV	8, 15, 22 y 29	Considerar dosis máxima de 2 mg por dosis
Daunorubicina	30 mg/m ² /día		PI	8, 15, 22, 29	Administrar mediante infusión en una hora

L-asparaginasa nativa de E. coli	5000 U/m2/día		PI	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	Administrar mediante infusión en una hora. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m2 (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 o 2 dosis (según el momento del evento adverso y separadas dos semanas entre sí). Una dosis de Asparaginasa pegilada sustituye a 4 dosis de Asparaginasa de E.coli nativa. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m2/IM a días alternos, por 12 dosis, en los días 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 (6 dosis de asparaginasa de Erwinia sustituye a 4 de asparaginasa nativa de E.coli).
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 15, 33	El protocolo ALL IC-BFM 2009 contemplaba administrar metotrexato por vía intratecal los días 1, 12 y 33. Sin embargo, el GEG consideró modificar los días en las que se realizan las administraciones acorde con lo expuesto en la pregunta 4 de la GPC.
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
INTENSIFICACIÓN TEMPRANA					
Protocolo IB: Pacientes con riesgo estándar, riesgo intermedio o alto riesgo					
Ciclofosfamida (CMP)	1000 mg/m2/día		PI	36 y 64	Administrar mediante infusión durante una hora. Además: MESNA 400 mg/m ² /EV en hora 0, +4 y +8 desde el inicio de Ciclofosfamida.
Citarabina (ARA-C)	75 mg/m2/día		EV	38 al 41,	Administrar en cuatro bloques de cuatro días cada uno.
				45 al 48,	
				52 al 55,	
				59 al 62	
Seis-Mercaptopurina (6-MP)	60 mg/m2/día		VO	36 al 63	Administrar al atardecer y con el estómago vacío
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	45 y 59	-
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
CONSOLIDACIÓN					
Protocolo M: Pacientes con riesgo estándar o intermedio					
Seis-Mercaptopurina (6-MP)	25 mg/m2/día		VO	1 al 56	Administrar al atardecer y con el estómago vacío

Metotrexato - Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	8, 22, 36, 50	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deberían administrarse durante 23.5 horas.	
Metotrexato	Edad: 01 año	8.0 mg	IT	8, 22, 36, 50	Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato.
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
Leucovorina Ca	15 mg/m2	EV	8, 22, 36, 50	Administrar 18, 24 y 30 horas post fin de infusión de metotrexato. Para el dosaje de niveles de Metotrexato y medidas a tomar según dichos niveles, remitirse al protocolo ALL IC-BFM 2009. Para escenarios en los que el nivel de Metotrexato es mayor a 150 umol/L consultar protocolo ALL IC-BFM 2009.	
Bloques: Pacientes con riesgo alto					
Considerar que si un donante adecuado estuviera disponible y en la medida en que la logística lo permita, el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos debe ser realizado después del tercer bloque. De no disponer de donante o si según la evaluación del equipo médico considera que el paciente no es tributario del trasplante, completar 6 bloques de consolidación de la siguiente manera: Bloques 1-2-3 - 1'-2'-3.					
Bloque 1					
Dexametasona	20 mg/m2/día	VO o EV	1 al 5	Administrar dividido en tres dosis	
Vincristina	1.5 mg/m2/día	EV	1 y 6	Considerar dosis máxima de 2 mg por dosis	
Metotrexato-Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	1	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deben administrarse durante 23.5 horas.	
Leucovorina Ca	15 mg/m2	EV	1	Administrar 18, 24 y 30 horas post fin de infusión de metotrexato. Para el dosaje de niveles de Metotrexato y medidas a tomar según dichos niveles, remitirse al protocolo ALL IC-BFM 2009.	
Ciclofosfamida (CMP)	200 mg/m2/día	PI	2 al 4	Administrar cada dosis de ciclofosfamida en infusión EV de 1 hora, cada 12 horas (5 dosis en total). Comenzar 7 horas después del final de la infusión de metotrexato. Administrar MESNA desde el inicio de la infusión de ciclofosfamida según al protocolo ALL IC-BFM 2009	
Citarabina (ARA-C)- Altas dosis	2000 mg/m2	PI	5	Administrar cada dosis de citarabina en infusión EV de 3 hora, cada 12 horas (2 dosis en total). Profilaxis de toxicidad neurológica y queratoconjuntivitis según protocolo ALL IC-BFM 2009.	
L-asparaginasa nativa de E. coli	25 000 U/m2	PI	6	Administrar por infusión durante 2 horas. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de	

				asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m2 (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 dosis en día 6. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m2/IM en días 6, 8 y 10.	
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	1	<p>Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis.</p> <p>En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.</p>
	Edad: 2 años	10 mg			
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			
Bloque 2					
Dexametasona	20 mg/m2/día	VO o EV	1 al 5	Administrar dividido en tres dosis	
Metotrexato-Altas dosis	5000 mg/m2/día	PI	1	Administrar por infusión durante 24 horas: 1/10 del total de la dosis (500 mg/m2) deben administrarse durante los primeros 30 minutos y los 9/10 restantes (4500 mg/m2) deben administrarse durante 23.5 horas.	
Leucovorina	15 mg/m2	EV	1	Administrar 18, 24 y 30 horas post fin de infusión de metotrexato. Para el dosaje de niveles de Metotrexato y medidas a tomar según dichos niveles, remitirse al protocolo ALL IC-BFM 2009.	
L-asparaginasa nativa de E. coli	25 000 U/m2	PI	6	<p>Administrar por infusión durante 2 horas.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m2 (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 dosis en día 6. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m2/IM en días 6, 8 y 10.</p>	

Vincristina	1.5 mg/m ² /día	EV	1 y 6	Dosis máxima: 2mg. Administrar 1 hora antes de infusión de Metotrexato y 12 horas antes de la administración de L-asparaginasa. El protocolo ALL IC-BFM 2009 menciona el uso de Vindesina y en caso no esté disponible, el uso de Vincristina.	
Ifosfamida	800 mg/m ²	PI	2 al 4	Administrar por infusión durante una hora. Administrar cada 12 horas por 5 dosis en total, iniciando 7 horas después del término de la infusión de metotrexato a altas dosis. Administrar MESNA desde el inicio de la infusión de Ifosfamida según el protocolo ALL IC-BFM 2009	
Daunorubicina	30 mg/m ²	PI	5	Administrar por infusión durante 24 horas	
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	<ul style="list-style-type: none"> • Sin compromiso del SNC: 1 • Con compromiso del SNC: 1 y 5 	<p>Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis.</p> <p>En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.</p>
	Edad: 2 años	10 mg			
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			
Bloque 3					
Dexametasona	20 mg/m ² /día	VO o EV	1 al 5	Administrar dividido en 3 dosis.	
L-Asparaginasa nativa de E.coli	25 000 U/m ²	PI	6	Administrar por infusión durante 2 horas. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m ² (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 dosis en día 6. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m ² /IM en días 6, 8 y 10.	
Citarabina (ARA-C) - Altas dosis	2 000 mg/m ²	PI	1 y 2	Administrar por infusión durante 3 horas. Se deben administrar 4 dosis, una cada 12horas. Profilaxis de toxicidad neurológica y	

				queratoconjuntivitis según protocolo ALL IC-BFM 2009	
Etoposido (VP-16)	100 mg/m ²	PI	3 al 5	Administrar por infusión durante 1 hora para ello diluir con cloruro de sodio 0.9% a razón de 1:50. Administrar 5 dosis, una cada 12 horas.	
Metotrexato	Edad: > 1 año	8.0 mg	IT	5	Administrar una hora después de iniciada la infusión de metotrexato a altas dosis. En el protocolo ALL IC-BFM 2009, se indica el uso de Prednisona vía intratecal. Sin embargo, en nuestro contexto no se dispone de dicha presentación para administración intratecal, por lo que se utilizará Dexametasona, lo cual también está contemplado en el protocolo ALL IC-BFM 2009 como opción terapéutica.
	Edad: 2 años	10 mg			
	Edad: ≥ 3 años	12 mg			
Citarabina (ARA-C)	Edad: > 1 año	20 mg			
	Edad: 2 años	26 mg			
	Edad: ≥ 3 años	30 mg			
Dexametasona	Edad: > 1 año y < 2 años	2 mg			
	Edad: ≥ 2 años y < 3 años	3 mg			
	Edad: ≥ 3 años	4 mg			
INTENSIFICACIÓN RETARDADA O REINDUCCIÓN					
Protocolo II: Pacientes con riesgo estándar, intermedio o alto					
Fase II / 1					
Dexametasona	10 mg/m ² /día	VO o EV	1 al 21	Administrar en tres dosis. A partir del día 22 disminuir progresivamente la dosis del corticoide durante 9 días.	
Vincristina	1.5 mg/m ² /día	EV	8, 15, 22, 29	Dosis máxima: 2mg. En caso de neuropatía severa, no administrar Vincristina	
Doxorubicina	30 mg/m ² /día	PI	8, 15, 22, 29	Administrar por infusión durante 1 hora.	
L-asparaginasa nativa de E. coli	10 000 UI/m ² /día	PI	8, 11, 15, 18	Administrar por infusión durante 1 hora En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que en caso de utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada se administre 2500 UI/m ² (máximo 3750 UI) en infusión de 1 hora por 1 dosis. Por otro lado, en caso se disponga de asparaginasa Erwinia, puede utilizarse 10 000 UI/m ² /IM en días 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 (7 dosis).	
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	Con compromiso	

	Edad: 02 años	10 mg		inicial del SNC: 1 y 18	
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
Fase II / 2					
Ciclofosfamida (CMP)	1 000 mg/m ² /día		PI	36	Administrar por infusión durante 1 hora. Además: MESNA 400 mg/m ² /EV en hora 0, +4 y +8 desde el inicio de Ciclofosfamida.
Seis-Tioguanina (6-TG)	60 mg/m ² /día		VO	36 al 49	Administrar al atardecer con el estómago vacío
Citarabina (ARA-C)	75 mg/m ² /día		EV	38 al 41, 45 al 48	Administrar en dos bloques, cada bloque con una duración de cuatro días.
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	38 y 45	Administrar metotrexato intratecal profiláctico a todos los pacientes, en el mismo día en que se administre la primera dosis de ARA-C en cada bloque, es decir al día 38 (inicio del bloque 1) y al día 45 (inicio del bloque 2)
	Edad: 02 años	10 mg			
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			
MANTENIMIENTO					
Seis-Mercaptopurina (6-MP)	50 mg/m ² /día		VO	Hasta culminar las 104 semanas (24 meses) de manejo desde el inicio del protocolo ALL-IC BFM 2009	Administrar diariamente al atardecer con el estómago vacío.
Metotrexato	20 mg/m ²		VO		Administrar una vez por semana (siempre en el mismo día de cada semana), al atardecer con el estómago vacío.
Metotrexato	Edad: 01 año	8 mg	IT	<ul style="list-style-type: none"> ● Semana 4, 8, 12, 16* desde el inicio de la fase de mantenimiento ● Semana 4, 8, 12, 16, 20, 24** desde el inicio de la fase de mantenimiento 	*Administrar cuatro dosis de terapia intratecal con metotrexato a pacientes con LLA con riesgo estándar o intermedio de linaje B. Se administrará cada cuatro semanas, iniciando en la semana 4 de la fase de mantenimiento.
	Edad: 02 años	10 mg			**Administrar seis dosis de terapia intratecal con metotrexato a pacientes con LLA de linaje T más conteo de células blancas menor de 100 000, y a aquellos clasificados como alto riesgo debido a la pobre respuesta a la prednisona. Administrar dosis cada cuatro semanas.
	Edad: ≥ 03 años	12 mg			

**Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos (36 a 60 años):
PETHEMA: LAL-2019**

Fase del manejo	Dosis	Vía	Día	Consideraciones
PREFASE				
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	El protocolo no menciona día	Hasta la caracterización de la LAL con un máximo de 7 días.
Tratamiento triple intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	El protocolo no menciona día	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		El protocolo no menciona día	-
Hidrocortisona	20 mg		El protocolo no menciona día	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de Hidrocortisona.
FASE DE INDUCCIÓN – 1				
<p>Considerar que los pacientes con LLA “early pre-T” recibirán como primera línea de manejo, el esquema FLAG-Ida (Fludarabina, citarabina, Idarubicina y factor estimulante de colonias de los granulocitos. Sin embargo, ante la ausencia de Idarubicina, se puede administrar Daunorubicina, lo cual está contemplado como opción terapéutica en el Protocolo PETHEMA LAL-2019. Por lo tanto, el esquema se se utilizará será FLAG-Dauno. Para dosis y frecuencia de administración del esquema, remitirse al protocolo PETHEMA LAL-2019. En caso, que estos pacientes (LLA early pre-T) alcancen RC pasarán a consolidación precoz y trasplante de progenitores hematopoyéticos independiente de la EMR. De lo contrario, pasarán a esquema de rescate con HiperCVAD, y de alcanzar RC serán sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, independientemente de la EMR, según protocolo PETHEMA LAL-2019.</p>				
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1,8,15 y 22	Dosis máxima 2 mg.
Daunorubicina	45 mg/m ²	EV	1 a 3	-
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	1 a 14	-
	30 mg/m ²	VO o EV	15 a 21	-
	15 mg/m ²	VO o EV	21 a 28	-
L-Asparaginasa nativa de E. coli	10 000 UI/m ²	EV	16-20, 23-27	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m² EV en 120 minutos en días 15 y 29 como primera línea. Sin embargo, su uso no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestra Institución. Por lo que en este escenario se optó por el uso de Asparaginasa nativa de E. coli</p> <p>Administrar cada dosis de Asparaginasa nativa de E.coli en infusión de 30 a 60 minutos (10 dosis en total).</p>

				<p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031–SDEPFYOTS–DETS–IETSI–2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019:</p> <p>La dosis de PEG-asparaginasa del día 15 debe separarse al menos 12h de la de Vincristina (VCR).</p> <p>Se reducirá a 500 UI/m² durante la inducción en las siguientes situaciones:</p> <p>Edad >50 años, índice de masa corporal (IMC) >30, antecedente de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática.</p> <p>Si aparece toxicidad hepática de grado >2 (transaminasas >3-5 veces el valor normal o bilirrubina total > 3 mg/dL) con la dosis del día 15, se suprimirá la del día 29.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a PEG-ASP se deberá sustituir por ASP de Erwinia. Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m² de ASP de Erwinia 3 dosis/semana (por ejemplo, LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.</p>
Quimioterapia intratecal de tipo profiláctica				
Metotrexato	12 mg	IT	1 y 22	<p>Se utilizará de manera profiláctica en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos.</p> <p>La dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días.</p> <p>Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.</p>
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1 y 22	
Hidrocortisona	20 mg		1 y 22	
Quimioterapia intratecal de tipo terapéutica				
Metotrexato	12 mg	IT	El protocolo no menciona día	Se administrará quimioterapia intratecal de tipo terapéutica en casos

Citarabina (ARA-C)	30 mg		El protocolo no menciona día	de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos.
Hidrocortisona	20 mg		El protocolo no menciona día	Respecto a la frecuencia, se administrará cada 3-4 días, hasta desaparición de los blastos en el LCR, mas 2 administraciones adicionales. No deben administrarse menos de 5 dosis de tratamiento intratecal. Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE INDUCCIÓN – 2				
Se inicia inducción-2 si no tiene RC citológica con inducción-1 o RC con inducción-1 y EMR \geq 0.01%, independientemente de la genética				
Daunorubicina	60 mg/m ²	EV	1,3 y 5	El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Idarubicina a dosis de 12 mg/m ² . Sin embargo, debido a que este medicamento no se encuentra disponible dentro del seguro social, el GEG consideró que puede utilizarse Daunorubicina a una dosis de 60 mg/m ² , lo cual también está contemplado como opción terapéutica en el protocolo.
Fludarabina	30 mg/m ²	EV	1 a 5	-
Citarabina (ARA-C)	2 g/m ²	EV	1 a 5	Administrar 1.0 g/m ² en pacientes de 50-60 años. Profilaxis de conjuntivitis y toxicidad neurológica según Protocolo PETHEMA LAL-2019
Factor estimulante de colonias de granulocitos	300 ug/d	EV o SC	1 a 5	Si no completa RC morfológica posterior a inducción-2 el paciente será excluido del protocolo.
Profilaxis del SNC				
Metotrexato	12 mg	IT	7	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		7	
Hidrocortisona	20 mg		7	
FASE DE CONSOLIDACIÓN – 1				
El paciente deberá tener una cifra de granulocitos + monocitos $>1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas superiores a $100 \times 10^9/L$ para iniciar cualquiera de los bloques de quimioterapia. Además en cada bloque se administrará tratamiento triple intratecal.				
Se inicia consolidación-1 si: a) RC con inducción-1, EMR $<0.01\%$ y ausencia de genética desfavorable; b) RC con inducción-1 y EMR $<0.01\%$ y presencia de genética desfavorable; c) Si tras inducción-2 se alcanza RC morfológica y EMR $<0.01\%$ independientemente de la genética; d) Si tras inducción-2 se alcanza RC morfológica y EMR $\geq 0.01\%$ independientemente de la genética.				

<p>Los pacientes sometidos a inducción-2 que alcancen RC y aquellos con RC tras inducción-1, con EMR \leq 0.01% con genética desfavorable, recibirán consolidación-1 y luego podrán ser sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Mientras se realiza el trasplante, pueden continuar con la consolidación-2.</p> <p>En pacientes con RC tras inducción-1, EMR $<$ 0.01% y ausencia de genética desfavorable se procederá a la administración de 3 bloques de quimioterapia intensiva separados 3-4 semanas entre sí, con la posibilidad de administración de filgastrim para acelerar la recuperación de la granulocitopenia post-quimioterapia</p>				
Dexametasona	20 mg/m ²	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m ²	VO o EV	6	
	5 mg/m ²	VO o EV	7	
	2.5 mg/m ²	VO o EV	8	
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1 y 8	Máximo 2 mg. La dosis del día 1 debe separarse de la Asparaginasa un mínimo de 12h.
Metotrexato	3 g/m ²	EV	1	LAL de línea B. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 2500 mg/m ² en 23 1/2 horas).
	5 g/m ²	EV	1	LAL de línea T. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 4500 mg/m ² en 23 1/2 horas).
	1.5 g/m ²	EV	1	En ambos tipos de LAL para mayores de 50 años. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 1000 mg/m ² en 23 1/2 horas).
	<p>Determinación de los niveles séricos de Metotrexato (MTX): 24 y 48 horas después de comenzar la infusión de MTX, deben determinarse inmediatamente. El nivel de MTX a las 36 y 60 horas debe determinarse también en caso de niveles de alarma a las 24 horas (MTX $>$150 μmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX: aumento significativo de la creatinina, reducción de la diuresis a pesar del tratamiento con furosemida).</p> <p>Rescate con leucovorina: La primera dosis (60 mg/m²) se administrará a las 12 horas del final de la infusión del MTX. Luego se administrará una dosis de 30 mg/m² a las 3 horas de la anterior y a continuación 15 mg/m² cada 6 horas, hasta que los niveles séricos de MTX sean $<$ 0.2 μmol/L (2×10^{-7} mol/L), momento en el que se administrarán dos dosis suplementarias de ácido folínico (15 mg/m², p.o.). Ejemplo de evolución correcta de niveles de metotrexato:</p> <p><u>Nivel de MTX:</u></p> <p>en la hora 24: MTX $<$ 150.0 μmol/L</p> <p>en la hora 36: MTX $<$ 3.0 μmol/L</p> <p>en la hora 42: MTX $<$ 1.0 μmol/L</p> <p>en la hora 48: MTX $<$ 0.4 μmol/L</p> <p><u>Administración de leucovorina:</u></p> <p>hora 36: 60 mg/m² i.v.</p> <p>hora 42: 30 mg/m² i.v.</p> <p>hora 48: 15 mg/m² i.v.</p> <p>hora 54: 15 mg/m² i.v.</p>			

	<p>Considerar que las horas se cuentan después de comenzar la infusión de MTX.</p> <p>Hidratación y alcalinización urinaria: Según protocolo PETHEMA LAL-2019</p>			
<p>L-Asparaginasa nativa de E. coli</p>	<p>20 000 UI/m2</p> <p>*10 000 UI/m2 en pacientes de más de 50 años</p>	<p>IV</p>	<p>3</p>	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m2 EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestra Institución. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (Reducir a 500 UI/m2 en pacientes de >50 años.</p> <p>En pacientes con factores de riesgo (IMC>30, o con antecedentes de hepatopatía, esteatosis hepática, fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática) la dosis de PEG-ASP será de 1000 UI/m2 si no ha aparecido toxicidad hepática con la dosis administrada en la inducción. Si se ha producido hepatotoxicidad, la dosis será de 500 UI/m2. Puede administrarse 80-100 mg de prednisona (o la dosis equivalente de dexametasona) antes de la dosis de PEG-ASP).</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (Cada dosis de PEG-ASP se sustituirá por 25.000 UI/m2 de ASP de Erwinia 3 dosis/semana (LMV, MVL o VLM) durante 2 semanas (total: 6 dosis). Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años).</p>
<p>Quimioterapia intratecal</p>				

Metotrexato	12 mg	IT	1	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1	-
Hidrocloruro de Hidrocortisona	20 mg		1	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN – 2				
Dexametasona	20 mg/m ²	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m ²	VO o EV	6	-
	5 mg/m ²	VO o EV	7	-
	2.5 mg/m ²	VO o EV	8	-
Citarabina (ARA-C)	2 g/m ² *1 g/m ² en pacientes de más de 50 años	EV	1 y 2	Administrar cada 12 horas, en 3 horas. Profilaxis de conjuntivitis y toxicidad neurológica según protocolo PETHEMA LAL-2019
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m ² *10 000 UI/m ² en pacientes de más de 50 años	IV	3	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m² EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestra Institución. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1).</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1)</p>
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	4	Se administrará en día 4 con el fin de separar el tratamiento intratecal de la Citarabina a dosis altas.
Citarabina (ARA-C)	30 mg		4	
Hidrocloruro de Hidrocortisona	20 mg		4	

				Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN – 3				
Dexametasona	20 mg/m ²	VO o EV	1 a 5	-
	10 mg/m ²	VO o EV	6	-
	5 mg/m ²	VO o EV	7	-
	2.5 mg/m ²	VO o EV	8	-
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1 y 8	Dosis máxima de Vincristina es 2 mg. La dosis del día 1 debe separarse de la asparaginasa un mínimo de 12h.
Metotrexato	3 g/m ²	EV	1	LAL de línea B. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 2500 mg/m ² en 23 1/2 horas).
	5 g/m ²	EV	1	LAL de línea T. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 4500 mg/m ² en 23 1/2 horas).
	1.5 g/m ²	EV	1	En ambos tipos de LAL para mayores de 50 años. Administrar en infusión de 24 horas (500 mg/m ² en 1/2 hora y 1000 mg/m ² en 23 1/2 horas).
Determinación de los niveles séricos de Metotrexato, rescate con leucovorina, hidratación y alcalinización urinaria según lo descrito en protocolo PETHEMA LAL-2019.				
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m ² *10 000 UI/m ² en pacientes de más de 50 años	IV	3	El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m ² EV en día 3 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestra Institución. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli. En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1). En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa

				Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1).
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1	-
Hidrocortisona	20 mg		1	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE REINDUCCIÓN				
Esta fase se administrará a los pacientes que obtuvieron la RC con la Inducción-1, con EMR<0.01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico, y a aquellos pacientes que, correspondiéndoles efectuar un trasplante de progenitores hematopoyéticos, éste no se pueda realizar por criterios médicos.				
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1, 8, 15 y 22	Dosis máxima de vincristina 2 mg
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	1 a 14	-
	30 mg/m ²	VO o EV	15 a 21	-
	15 mg/m ²	VO o EV	21 a 28	-
L-Asparaginasa nativa de E. coli	20 000 UI/m ² *10 000 UI/m ² en pacientes de más de 50 años	IV	15	<p>El protocolo PETHEMA LAL-2019 contempla administrar Asparaginasa pegilada a dosis de 1500 UI/m² EV en día 15 como primera línea. Sin embargo, el uso de Asparaginasa pegilada no está aprobado como primera línea de manejo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestra Institución. Por lo que en este escenario se optó por el uso de L-Asparaginasa nativa de E. coli.</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa nativa de E. coli de grado de severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0, ante la ausencia de asparaginasa Erwinia, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, por lo que se podrá utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1).</p> <p>En caso de hipersensibilidad a la Asparaginasa E. coli pegilada, se deberá sustituir por Asparaginasa Erwinia y administrar según el protocolo PETHEMA LAL-2019 (ya descrito en Consolidación-1)</p>
Quimioterapia intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	1 y 22	-
Citarabina (ARA-C)	30 mg		1 y 22	-

Hidrocortisona	20 mg		1 y 22	Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
FASE DE CONSOLIDACIÓN TARDÍA				
<p>Se efectuará en el subgrupo de pacientes que obtuvieron la RC con la Inducción-1, con EMR<0.01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico y con EMR<0.001% tras los tres ciclos de consolidación.</p> <p>También se podrá efectuar a los pacientes a los que, correspondiéndoles efectuar un trasplante de progenitores hematopoyéticos, éste no se pueda realizar por criterios médicos.</p> <p>La fase de consolidación tardía consistirá en la administración de los tres bloques de quimioterapia intensiva de consolidación (1, 2 y 3) descritos anteriormente, incluyendo tratamiento triple intratecal en cada ciclo.</p> <p>Los pacientes que presenten RC con EMR ≥ 0.001%, pasan a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico tardío. Pero de presentarse problemas logísticos que retrasen el uso de este procedimiento, entonces los pacientes pueden continuar con el bloque de consolidación-1.</p>				
MANTENIMIENTO CON REINDUCCIONES				
Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	Diario	Se administrará terapia continua hasta completar primer año desde el diagnóstico.
Metotrexato	20 mg/m ²	IM o VO	Semanal	
Vincristina	1.5 mg/m ²	EV	1	
Prednisona	60 mg/m ²	EV o VO	1 a 7	<p>Para iniciar el paciente debe contar con una cifra de granulocitos + monocitos ≥1,5x10⁹/L y plaquetas ≥100x10⁹/L.</p> <p>Durante la semana de administración de cada ciclo de reinducción se suspenderá la quimioterapia de mantenimiento.</p> <p>Las reinducciones se harán mensualmente hasta completar un año desde la RC. En cada ciclo se administrará tratamiento triple intratecal</p> <p>Respecto a las modificaciones de dosis según el protocolo PETHEMA LAL-2019: A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y 4x10⁹/L y recuentos plaquetarios por encima de 100x10⁹/L. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de Mercaptopurina y Metotrexato. Si las cifras de leucocitos superan los 4x10⁹/L se aumentará un 20% la dosis de Mercaptopurina (de 50 a 60 mg/m²). Si bilirrubina > 1,5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional.</p>

MANTENIMIENTO SIN REINDUCCIONES				
Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	Diario	El tratamiento es diario por un año durante el segundo año de manejo. Respecto a la modificación de la dosis según el protocolo PETHEMA LAL-2019: A lo largo del tratamiento de mantenimiento debe procurarse mantener recuentos leucocitarios entre 2,5 y 4x10 ⁹ /L y recuentos plaquetarios por encima de 100x10 ⁹ /L. Si se disminuye estos límites inferiores deberá reducirse en un 20% las dosis de Mercaptopurina (MP) y Metotrexato (MTX). Si las cifras de leucocitos superan los 4x10 ⁹ /L se aumentará un 20% la dosis de MP (de 50 a 60 mg/m ²). Si bilirrubina > 1.5 mg/dL, reducir la dosis de MTX un 20% y si persiste, reducir la de MP un 20% adicional
Metotrexato	20 mg/m ²	IM o VO	Semanal	

Resumen y principales consideraciones del protocolo de manejo para adultos mayores (61 a más años): PETHEMA: LAL 07-OLD 2013

Fase del manejo	Dosis	Vía	Día	Consideraciones
PREFASE				
Prednisona	60 mg/m ²	VO o EV	-5 a -1	Máximo de 7 días. La tolerancia al periodo de prefase puede emplearse para establecer la indicación final de tratamiento (protocolo estándar o para pacientes frágiles). El día 0 es libre de tratamiento
Tratamiento intratecal				
Metotrexato	12 mg	IT	-5	El estudio morfológico del LCR será utilizado para evaluar la afectación inicial del sistema nervioso central. Puede utilizarse Dexametasona a una dosis de 4 mg en lugar de hidrocortisona.
Citarabina (ARA-C)	30 mg	IT	-5	
Hidrocortisona	20 mg	IT	-5	
FASE DE INDUCCIÓN – 1 (días +1 a +14)				
Vincristina	1 mg (Dosis absoluta)	EV	1 y 8	Se deberá realizar como prueba obligatoria el recuento de porcentaje de blastos en sangre periférica el día +8 y un mielograma el día +14 para evaluar respuesta precoz y +35 para valorar la obtención de la remisión completa.
Daunorubicina	50 mg (Dosis absoluta)	EV	1,2,8 y 9	El protocolo PETHEMA LAL 07-OLD 2013 contempla administrar Idarubicina 10 mg como primera línea. Sin embargo, debido a que este medicamento no se encuentra disponible dentro del seguro social, el GEG consideró que se puede administrar Daunorubicina en su lugar, lo cual está contemplado como opción terapéutica en el protocolo PETHEMA LAL 07-OLD.
Dexametasona	10 mg/m ²	EV	1 y 2	-
	10 mg/m ²	EV	8 a 11	-
FASE DE INDUCCIÓN – 2 (días +15 a +30)				
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	EV	15 a 17	Administrar en 1 hora. Si se evidencia neutropenia (< 0.5x10 ⁹ /L) en el día +15 se recomienda atrasar la fase-2 de la inducción. Se deberá mantener tratamiento con filgastrim hasta que se mejore neutropenia (neutrófilos > 1 x 10 ⁹ /L). Se continuará con fase-2 de la inducción si el mielograma del día +14 demuestre que la neutropenia es por

				ausencia de respuesta a la fase I de la inducción.
Citarabina (ARA-C)	60 mg/m ²	EV	16 a 19	Administrar en 1 hora.
	60 mg/m ²	EV	23 a 26	
Quimioterapia intratecal				
Se administrará tratamiento triple con metotrexato (MTX), arabinósido de citosina (ARAC) y dexametasona de forma semanal, en caso de ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial. Por tanto, el tratamiento profiláctico completo incluirá 4 dosis intratecales triples más una dosis de metotrexato intratecal administrado en la prefase. La dosis del día 1 se omitirá si la administración IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días. En caso de infiltración inicial del SNC se administrará una dosis cada 72 horas hasta la desaparición (por examen morfológico) de las células blásticas del LCR (citocentrifugación) en al menos dos punciones consecutivas.				
Metotrexato	12 mg	IT	1, 8, 15 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
Citarabina (ARA-C)	40 mg	IT	1, 8, 15 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
Dexametasona	4 mg	IT	1, 8, 15 y 22	Se utilizará en ausencia de infiltración del SNC por morfología en la punción inicial.
FASE DE CONSOLIDACIÓN (6 ciclos a intervalos de 4 – 6 semanas)				
Se administrarán 6 ciclos de consolidación a intervalos de 4-6 semanas. Por lo tanto, la duración total de los seis ciclos de consolidación debería ser de un mínimo de 24 semanas y un máximo de 36. No se administrará tratamiento intratecal durante las consolidaciones. En pacientes mayores de 70 años, las dosis de los fármacos durante la consolidación se reducen al 50%. Se realizará un mielograma de control al finalizar el sexto ciclo de consolidación.				
Ciclos 1,3,5				
Metotrexato	1000 mg/m ²	EV	1	<p>Administrar dosis de Metotrexato en infusión de 24 horas</p> <p>Desde las horas previas al inicio de la infusión de Metotrexato hasta la obtención de metotrexatemias inferiores a 0.2 µmol/L deben administrarse 3000 ml/día de suero glucosalino y 1500 ml/día de suero bicarbonatado a fin de mantener un pH de orina > 6.5. Se administrarán diuréticos y suplementos CIK según tolerancia clínica a la hiperhidratación.</p> <p>El monitoreo de los niveles de metotrexato y las dosis de ácido fólico a administrar se realizarán acorde al protocolo PETHEMA LAL 07-OLD 2013.</p>
L-Asparaginasa nativa de E.coli	10 000 UI/m ²	EV o IM	2	<p>El primer ciclo empezará tras la recuperación hemoperiférica completa del paciente tras la inducción.</p> <p>En caso de hipersensibilidad, actuar según lo descrito en el Dictamen preliminar de evaluación de tecnología</p>

				sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Si se presentan reacciones leves administrar antihistamínico.
Ciclos 2,4,6				
Citarabina (ARA-C)	1000 mg/m ²	EV	1,3 y 5	<p>Administrar en 3 horas.</p> <p>Para profilaxis de toxicidad por Citarabina se administrará 1 gota de colirio de dexametasona en cada ojo c/8h y vitamina B6 1 vial EV los días de tratamiento con citarabina. Considerar que la vitamina B6 puede administrarse vía oral cada 8 horas los días de tratamiento con Citarabina.</p> <p>No es necesario suspender o reducir dosis por fiebre o por toxicidad cutánea.</p>
FASE DE MANTENIMIENTO				
Los pacientes que sigan en remisión en el mielograma efectuado tras completar los seis ciclos de consolidación recibirán tratamiento de mantenimiento hasta completar dos años desde el diagnóstico (aproximadamente 18 meses si no se han producido retrasos en los ciclos previos).				
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Diario	<p>Dosis de Mercaptopurina se ajustará para mantener neutrófilos entre 1.5 y 3x10⁹/l.</p> <p>Dosis debe reducirse a la mitad cuando existe hepatotoxicidad grave (transaminasas > 10 veces el valor normal).</p>
Metotrexato	25 mg/m ²	IM o VO	Semanal	-
REINDUCCIÓN DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO				
Adicionalmente se administrará una "reinducción" cada dos meses durante el primer año y cada tres meses durante el segundo (por tanto, aproximadamente 7 para la duración total del mantenimiento).				
Dexametasona	40 mg (Dosis absoluta)	VO o EV	1 y 2	<p>No debe suspenderse la Mercaptopurina y el Metotrexato los días de las reinducciones.</p> <p>Deben efectuarse mielogramas de control al año del diagnóstico y a los dos años (una vez completado el mantenimiento) y naturalmente siempre que se considere clínicamente indicado por sospecha de recidiva.</p>
Vincristina	1 mg (Dosis absoluta)	EV	1	