



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

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: Guía en Versión Extensa. 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 - rtimanan@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	6
II.	Flujogramas del manejo	10
III.	Generalidades	14
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	14
	b. Siglas y acrónimos	14
	c. Objetivo y población de la GPC	15
	d. Usuarios y ámbito de la GPC	15
IV.	Métodos	16
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local	16
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	17
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces 17	
	d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO 18	
	i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:	19
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	22
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	22
	e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	23
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	23
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	24
	f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	25
	g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	26
	h. Revisión externa.....	28
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	29
	Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?	29
	Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?.....	36
	Pregunta 3: En pacientes adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 años a más) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?.....	42
	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?	51
	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?... 54	

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? 62

Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib? 64

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? 67

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 74

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la Guía de Práctica Clínica 75

VIII. Referencias..... 76

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Enunciado	Tipo *	Certeza **																				
Elección del protocolo de manejo																						
Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?																						
En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009 (ALL IC-BFM 2009) para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.	BPC																					
<p>En niños (1 a 14 años) con LLA, respecto a la estratificación de riesgo de los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Realizar a estratificación inicial de riesgo utilizando los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2009. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;">Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Riesgo estándar (SR)</th> <th style="text-align: center;">Riesgo intermedio (IR)</th> <th style="text-align: center;">Riesgo alto (HR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Edad de 1 a 5 años y Conteo de leucocitos < 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Edad ≥ 6 años o Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> Traslocación 9;22 o Traslocación 4;11 o Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8 o Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma </td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Re-estratificar el riesgo durante el transcurso de la quimioterapia utilizando la evaluación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR), según el protocolo Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Berlín-Frankfurt-Münster 2009 (AIEOP-BFM 2009). Se definirá EMR positiva con los siguientes puntos de corte en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado el manejo: <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Días de evaluación de la EMR</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">En el día 15</th> <th style="text-align: center;">En el día 33</th> <th style="text-align: center;">En el día 78</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">EMR positiva</td> <td style="text-align: center;">≥ 0.1%</td> <td style="text-align: center;">≥ 0.01%</td> <td style="text-align: center;">≥ 0.01%</td> </tr> </tbody> </table> <p>EMR: Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea.</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilizar los siguientes valores de EMR en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado para re-estratificar el grupo de riesgo: 	Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009			Riesgo estándar (SR)	Riesgo intermedio (IR)	Riesgo alto (HR)	<ul style="list-style-type: none"> Edad de 1 a 5 años y Conteo de leucocitos < 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> Edad ≥ 6 años o Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> Traslocación 9;22 o Traslocación 4;11 o Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8 o Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma 		Días de evaluación de la EMR			En el día 15	En el día 33	En el día 78	EMR positiva	≥ 0.1%	≥ 0.01%	≥ 0.01%	BPC	
Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009																						
Riesgo estándar (SR)	Riesgo intermedio (IR)	Riesgo alto (HR)																				
<ul style="list-style-type: none"> Edad de 1 a 5 años y Conteo de leucocitos < 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> Edad ≥ 6 años o Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL y Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> Traslocación 9;22 o Traslocación 4;11 o Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8 o Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma 																				
	Días de evaluación de la EMR																					
	En el día 15	En el día 33	En el día 78																			
EMR positiva	≥ 0.1%	≥ 0.01%	≥ 0.01%																			

Re-estratificación según EMR	Días de evaluación de la EMR							
	En el día 15	En el día 33	En el día 78					
Riesgo estándar (SR)	< 0.1%	< 0.01%	< 0.01%					
Riesgo intermedio (IR)	0.1 a < 10%	0.01 a < 0.1%	0.01 a < 0.1%					
Riesgo alto (HR)	≥ 10%	≥ 0.1%	≥ 0.1%					
En niños (1 a 14 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.				BPC				
<p>En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33 • Traslocación 4;11 o MLL/AF4 • Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8% • Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B • Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica • Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL • Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo • Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72 </td> </tr> <tr> <td> <p>Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; Buena respuesta a la prednisona: presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; M3: Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea. Fuente: Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.</p> </td> </tr> </tbody> </table>				Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33 • Traslocación 4;11 o MLL/AF4 • Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8% • Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B • Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica • Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL • Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo • Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72 	<p>Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; Buena respuesta a la prednisona: presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; M3: Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea. Fuente: Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.</p>	BPC	
Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.								
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33 • Traslocación 4;11 o MLL/AF4 • Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8% • Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B • Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica • Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL • Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo • Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72 								
<p>Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; Buena respuesta a la prednisona: presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; M3: Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea. Fuente: Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.</p>								
Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?								
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, recomendamos utilizar un protocolo “pediátrico” en vez de un protocolo “para adultos” para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.				Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)			
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar el protocolo ALL IC-BFM 2009 para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.				BPC				
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, respecto a la estratificación de los pacientes, seguir los puntos de buena práctica clínica propuestos para el manejo de niños (1 a 14 años).				BPC				
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.				BPC				
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009, mencionados en como punto de buena práctica clínica para el manejo de niños (1 a 14 años).				BPC				

<p>En algunos casos particulares, considerar extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 a adultos de 35 a 40 años con LLA dependiendo del estado general del paciente y del criterio del médico tratante.</p>	<p align="center">BPC</p>																				
<p>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?</p>																					
<p>En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) con código de protocolo LAL - 19 para el manejo quimioterápico de esta neoplasia.</p>	<p align="center">BPC</p>																				
<p>En adultos (36 a 60 años) con LLA, respecto a la evaluación de la EMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilizar los puntos de corte propuestos por el protocolo PETHEMA LAL - 2019 para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera: <table border="1" data-bbox="301 674 1007 1149"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="304 678 1003 703">Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019</th> </tr> <tr> <th data-bbox="304 703 459 936" rowspan="2">Aspectos que considerar</th> <th colspan="3" data-bbox="459 703 1003 728">Momento de evaluación</th> </tr> <tr> <th data-bbox="459 728 614 936">Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th> <th data-bbox="614 728 815 936">Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases</th> <th data-bbox="815 728 1003 936">Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th> </tr> <tr> <th data-bbox="304 936 459 965">Nivel de EMR</th> <td data-bbox="459 936 614 965">≥ 0.01%</td> <td data-bbox="614 936 815 965">≥ 0.001%</td> <td data-bbox="815 936 1003 965">≥ 0.01%</td> </tr> <tr> <th data-bbox="304 965 459 1149">Conducta terapéutica</th> <td data-bbox="459 965 614 1149">Brindar inducción-2</td> <td data-bbox="614 965 815 1149">Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento</td> <td data-bbox="815 965 1003 1149">Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos</td> </tr> </thead></table> <ul style="list-style-type: none"> Evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo. 	Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019				Aspectos que considerar	Momento de evaluación			Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%	Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	<p align="center">BPC</p>	
Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019																					
Aspectos que considerar	Momento de evaluación																				
	Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase																		
Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%																		
Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos																		
<p>En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea del protocolo PETHEMA LAL - 2019.</p> <table border="1" data-bbox="261 1352 983 1644"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 1357 979 1406">Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 1406 979 1644"> <ul style="list-style-type: none"> Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación. </td> </tr> </tbody> </table>	Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.	<ul style="list-style-type: none"> Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación. 	<p align="center">BPC</p>																		
Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.																					
<ul style="list-style-type: none"> Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación. 																					
<p>En adultos mayores (61 años a más) con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterápico, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA) LAL 07-OLD para el manejo de esta neoplasia.</p>	<p align="center">BPC</p>																				
<p align="center">Evaluación previa al manejo quimioterápico</p>																					
<p>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?</p>																					
<p>En pacientes con LLA sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para evaluar la</p>	<p align="center">BPC</p>																				

infiltración al sistema nervioso central (SNC) y brindar la primera terapia intratecal entre los días uno al siete luego de haber iniciado la prefase con prednisona. Posteriormente, en caso de no encontrar infiltración al SNC, las restantes Terapias Intra Tecaes (TIT) profilácticas se realizarán los días 15 y 33.		
En pacientes con LLA con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central el primer día en que se inicia la prefase con prednisona.	BPC	
Manejo durante la fase de consolidación temprana		
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?		
En pacientes de 1 a 14 años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, sugerimos utilizar el protocolo IB de intensidad estándar en vez del protocolo IB de intensidad aumentada	Recomendación a favor condicional	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes de 15 a más años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, recomendamos utilizar el protocolo IB de régimen estándar en vez del protocolo de régimen aumentado.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Manejo durante la fase de consolidación		
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?		
En pacientes con LLA de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, administrar 5000 mg/m ² de metotrexato.	BPC	
En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.	BPC	
Manejo de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo		
Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?		
En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, recomendamos administrar el TKI Imatinib desde la confirmación de la presencia de Ph+.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 340 mg/m ² / día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.	BPC	
En pacientes de 18 a más años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 600 a 800 mg/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.	BPC	
Manejo mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos		
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?		
En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en los que no se encuentra disponible	Recomendación condicional a	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

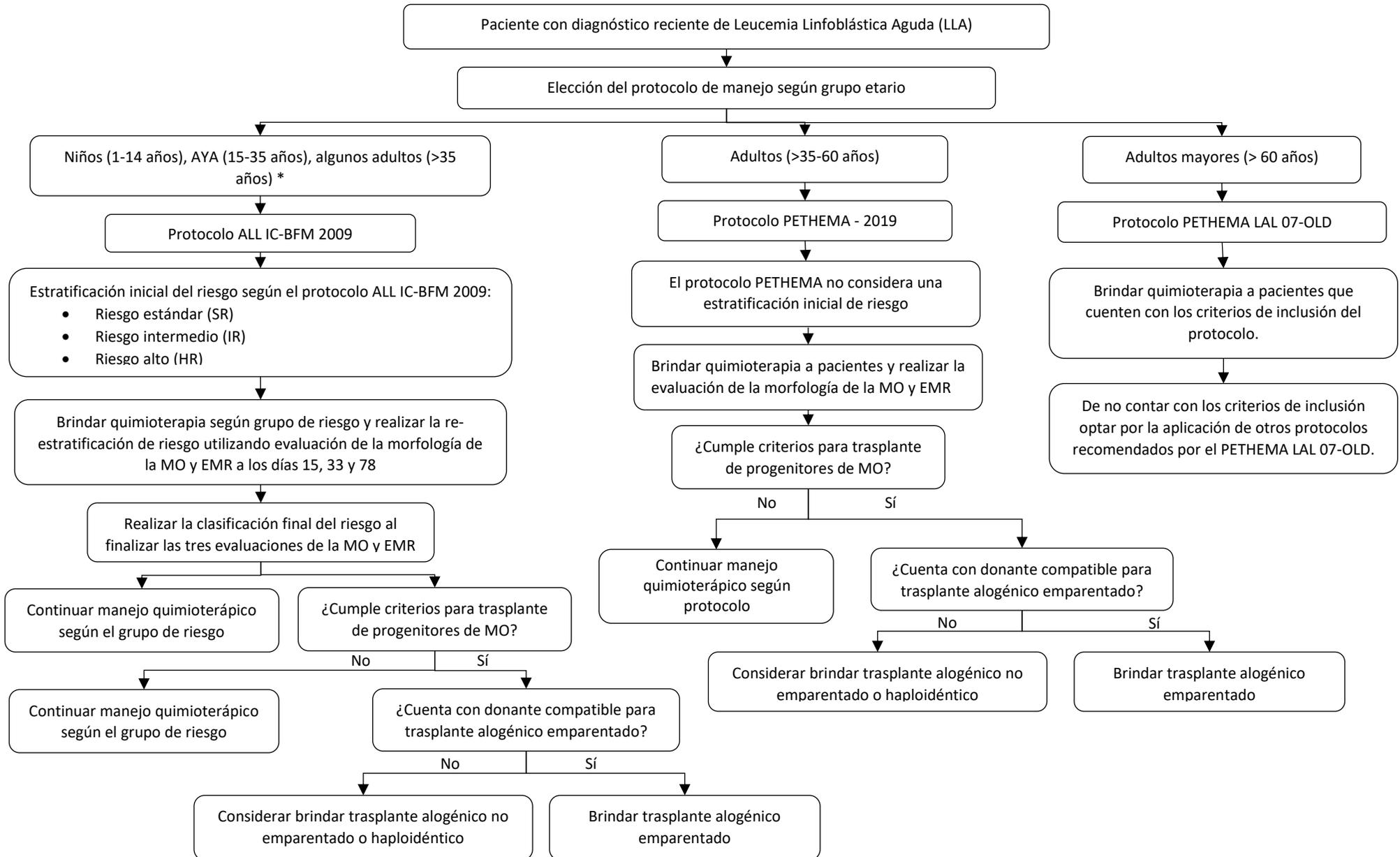
<p>el trasplante alogénico emparentado idéntico, sugerimos brindar trasplante alogénico haploidéntico o no emparentado teniendo en cuenta la condición clínica, el balance de riesgo y beneficios para cada paciente, y la disponibilidad de recursos logísticos.</p>	<p>favor de cualquiera de las intervenciones</p>	
<p>En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, el esquema de acondicionamiento previo al trasplante (mieloablatoivo o de intensidad reducida) dependerá de la condición clínica del paciente y el criterio del médico tratante.</p>	<p>BPC</p>	
<p>En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, brindar ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día durante dos días para la depleción de células T posterior al trasplante.</p>	<p>BPC</p>	

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)

** La fuerza, dirección y certeza de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

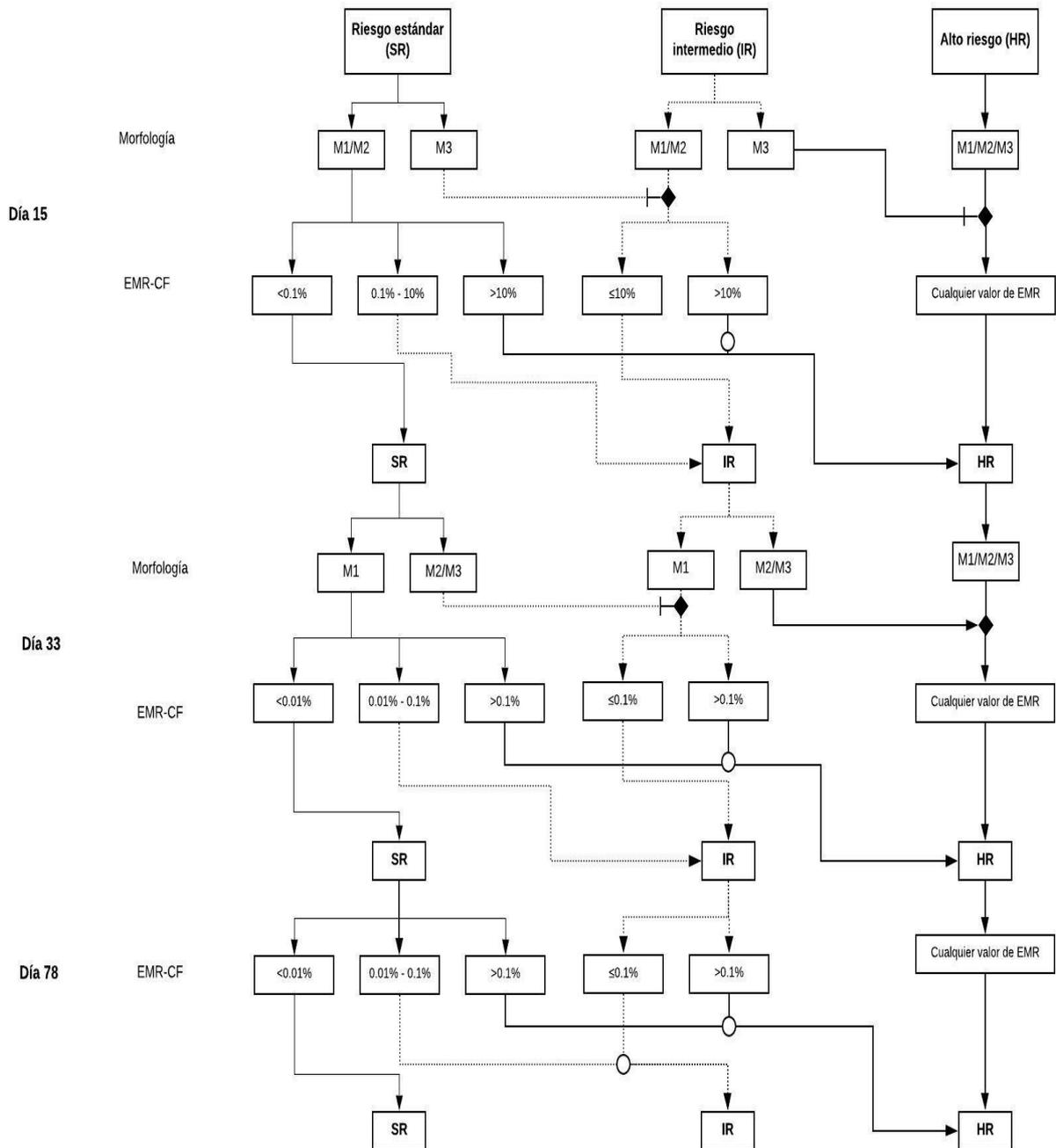
II. Flujogramas del manejo

Flujograma 1. Elección del protocolo para el manejo quimioterapéutico según grupo etario



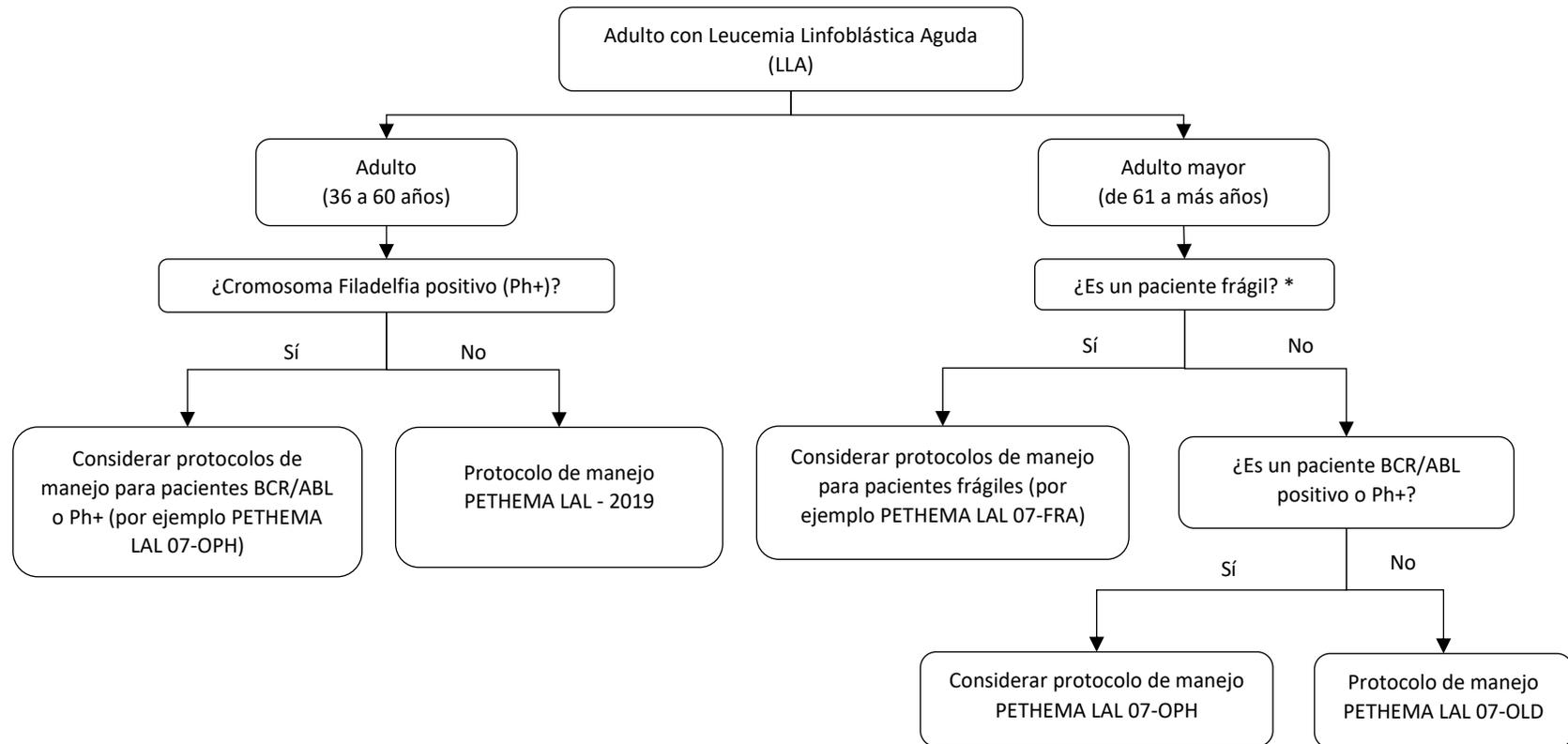
AYA: adolescentes y adultos jóvenes; ALL IC-BFM 2009: Protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009; PETHEMA: Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; MO: médula ósea; EMR: Enfermedad mínima residual. *En algunos casos se puede considerar extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 a adultos mayores de 35 años, dependiendo del estado general del paciente y del criterio del médico tratante

Flujograma 2. Proceso de re-estratificación del riesgo con EMR y morfología de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes



Morfología: Evaluación morfológica de la médula ósea (MO); **EMR-CF:** Evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo; **M1:** presencia de < 5% de blastos en MO; **M2:** presencia de > 5% de blastos a < 25% de blastos en MO; **M3:** presencia de ≥ 25% de blastos en MO.0000

Flujograma 3. Estratificación y manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda en adultos y adultos mayores



PETHEMA: Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; **Ph+:** Cromosoma Filadelfia positivo. *El grupo PETHEMA define a un paciente frágil en base al índice de comorbilidades de Charlson.

III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por el aumento de linfoblastos en la sangre y la médula ósea, siendo considerada la neoplasia más frecuente en la población infantil (1). A nivel mundial, se estima que la incidencia de LLA oscila entre uno a cinco casos por 100000 habitantes (2). Esta neoplasia hematológica afecta principalmente a la población pediátrica. Sin embargo, presenta un segundo pico de incidencia en adultos mayores de 60 años (3).

La incidencia de LLA es mayor en países de América Central y del Sur, como Guatemala y Perú. En Perú, se han reportado 1679 casos de neoplasias hematológicas en la población pediátrica entre los años 2006 y 2011, con una incidencia esperada en niños menores de 14 años de 270 a 360 nuevos casos por año (4, 5).

En adición, se ha reportado que el pronóstico de la LLA depende de algunos factores de riesgo como la edad de presentación, fenotipo, etc., reportándose en países como Estados Unidos una supervivencia estimada a los 5 años de 68.6% en la población general; sin embargo, en países como Perú la supervivencia es mucho menor, reportándose supervivencias al primer año que oscilan entre el 22 y 35%, y a los 5 años entre 0% a 3.0%(6).

El adecuado manejo de LLA reduciría el riesgo de complicaciones y de mortalidad. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la elaboración de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer recomendaciones basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

b. Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - **PUBMED:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **HR:** Hazard ratio
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **SMD:** Standardized mean difference (Diferencia de medias estandarizadas)
 - **WMD:** Weighted mean difference (Diferencia de medias ponderadas)
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **n:** Número de participantes
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática

- **MA:** Meta-análisis
- **Términos clínicos:**
 - **LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda
- **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

c. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el manejo inicial de personas con Leucemia Linfoblástica Aguda, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de los pacientes con esta condición.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes a quienes se les diagnostica por primera vez con Leucemia Linfoblástica Aguda de uno a más años.
 - No se incluyen pacientes infantiles (menores de un año) con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos especialistas en hematología, médicos residentes y enfermeros involucrados en el manejo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios que manejen pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en LLA. El GEG se conformó con fecha 8 de enero de 2019 y mediante Resolución de IETSI N° 23-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2019. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC local

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Rojas Soto Ninoska Julia	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía Experta Clínico – médica especialista en hematología	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Moreno Larrea Mariela del Carmen	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experta Clínico – médica especialista en hematología pediátrica	
Pizarro Perea Marlies Gyssel	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experta Clínico – médica especialista en hematología y hemoterapia	
Eyzaguirre Zapata Renee Mercedes	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Experta Clínico- médica especialista en hematología	
Aranda Gomero Lourdes María del Pilar	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experta Clínico – médica especialista en hematología	
Arteta Altamirano Cecilia	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Experta Clínico – médica hematóloga	
Taype Rondán Alvaro	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Goicochea Lugo Sergio	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
Nieto Gutiérrez Wendy	IETSI, EsSalud	Metodóloga	

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Timaná Ruiz Raúl	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones de formulación de recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

Este documento técnico ha sido financiado por IETSI, EsSalud, Perú.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Elección del protocolo de manejo	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?
Evaluación previa al manejo quimioterápico	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?
Manejo durante la fase de consolidación temprana	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?

Manejo durante la fase de consolidación	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?
Manejo de pacientes con cromosoma filadelfia positivo	Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?
Manejo mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos	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?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podría tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

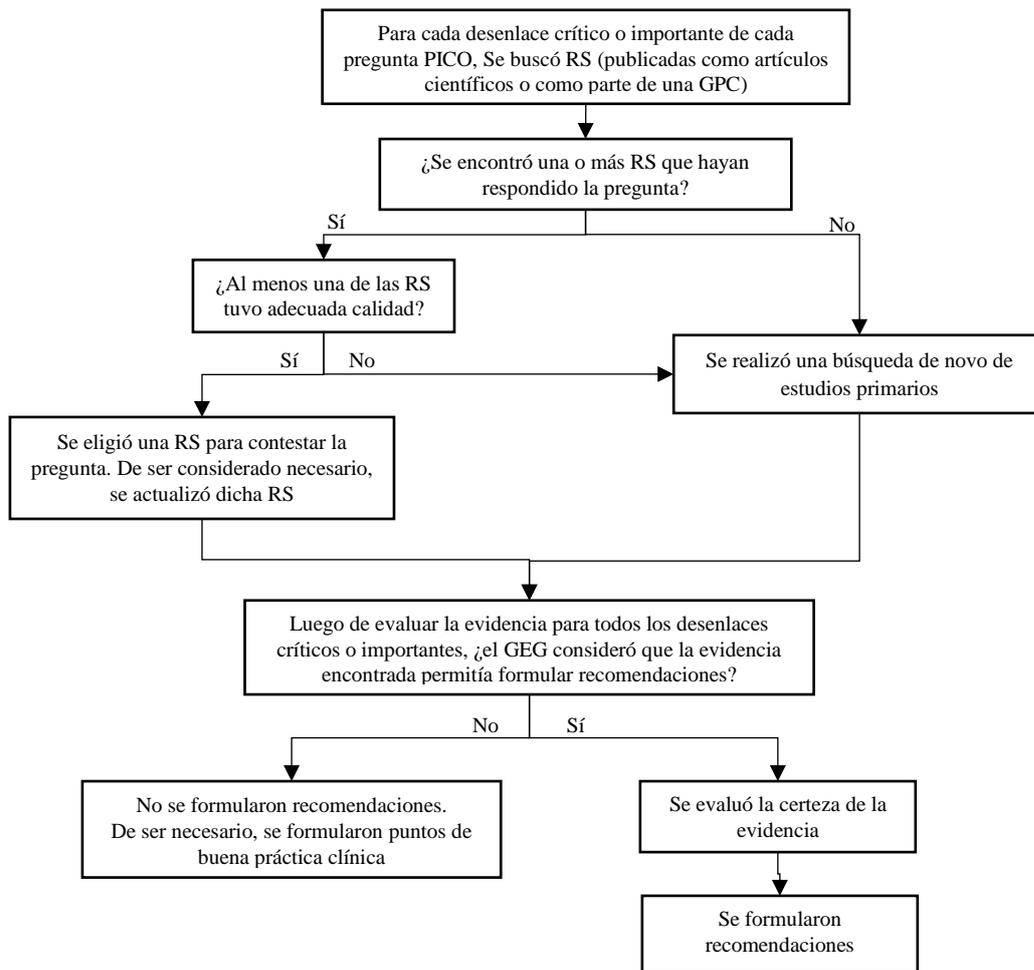
d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscó revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2013-2018), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante setiembre del 2018.

En el **Anexo N° 1** se presentan las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 7 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC (ver **Tabla N°3**), de las cuales 7 realizaron RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la presente GPC (ver **Anexo N°1**). Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados

- Posibilidad de identificar todos los estudios incluidos por la GPC

Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas

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 mieloide en población mayor de 18 años	Colombia	2017	Sí
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	Estados Unidos	2016	Sí
Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) – Canada SCT	Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia	Canadá	2016	Sí
Canadian consensus – 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 mieloide 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

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreertrust.org/agree-ii/>) (7). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje

mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (8). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 4**.

Tabla N° 4: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE-II de las guías preseleccionadas

Ítems	GPC CENETEC	GPC IETS-adultos	GPC CAP/ASH	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 expertos externos antes de su publicación	71.4%	85.7%	71.4%	57.1%	14.3%	85.7%	42.9%
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 IETS-adultos: 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.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en la base de datos Pubmed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Pubmed (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**).

Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (9), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

e. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (10)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (11)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (12). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 5**).

Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Certeza de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los expertos clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y aprobarla por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la certeza de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (12). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valores y preferencias de los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (13) (Ver **Tabla N° 6**).

Tabla N° 6: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendación fuerte 	El GEG considera que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendación condicional 	El GEG considera que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podría optar por no aplicarlas en alguna población particular,

	siempre que sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
• A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
• En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre el GEG y los expertos temáticos enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y los flujogramas de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación de expertos

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Uribe Ramírez, Luis	Instituto de Salud del Niño - San Borja, MINSA	Experto Clínico – médico especialista en hematología
Peña Díaz, Carlos	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología
Bustanza Álvarez, Adriana	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Vengoa Figueroa, Rosa Inés	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología
Vera Vásquez, María	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología
Rojas Soto, Ninoska Julia	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología
Pizarro Perea, Marlies Gyssel	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico – médico especialista en hematología

Validación con tomadores de decisiones.

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y los flujogramas de la GPC. Como siguiente paso, se realizó una discusión entre le GEG y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y los flujogramas de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 8**.

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de tomadores de decisiones

Nombre	Institución
Hermeza Ibañez, Rubén Darío	Gerencia central de seguros y prestaciones económicas
Marcelo Chachi, Jesús Ángel	Gerencia central de prestaciones de salud

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con pacientes con leucemia linfoblástica aguda y/o sus cuidadores, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes y/o cuidadores se presentan en la siguiente tabla.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 9: Asistentes a la reunión de validación con pacientes y/o cuidadores

Nombre	Institución
Jhon Jesús Portilla Peña (DNI: 72447447)	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
Daniela Zevallos Hullayco (DNI: 72850374)	
Andrea Alejandra Zevallos Munayco (DNI: 70140736)	
Jorge Clemente (DNI: 73957615)	
José María clemente Sifuentes (DNI: 22890714)	
Cinthy Alexandra Yenque Robles (DNI: 40167583)	
Rodrigo Ivan Peña Barraza (DNI: 73084024)	
Carmen Rosa Guerra Sammanamud de Barraza (DNI: 15609516)	

h. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

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

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

Conceptos previos:

Actualmente no existe un consenso sobre el rango de edades que comprende cada grupo etario (14) por lo que, para motivos de esta pregunta, el GEG decidió definir como niños a aquellos pacientes con edades comprendidas entre 1 a 14 años.

Los protocolos de manejo para pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) son un conjunto de lineamientos usados para definir la clasificación de riesgo de los pacientes (de acuerdo a las características de mal pronóstico que presenten), el tratamiento quimioterapéutico (inducción, consolidación o intensificación, y mantenimiento; además de profilaxis o tratamiento al sistema nervioso central), las indicaciones de trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea, las medidas profilácticas coadyuvantes, entre otros aspectos (15, 16).

Justificación de la pregunta:

Existen varios protocolos pediátricos, como el del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) y el del grupo Children’s Oncology Group (COG) (17). Algunos de estos protocolos varían en sus criterios de clasificación de riesgo, el uso de quimioterápicos, la intensidad de los regímenes, la frecuencia de administración o en las indicaciones de trasplante. Debido a que existen controversias entre la elección de uno u otro protocolo se decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	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.

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos. Para esta pregunta no se contó con RS o ECA que compararen la eficacia de los protocolos pediátricos. Por ello, se consideró que no era posible emitir una recomendación, sino puntos de BPC.

Justificación del punto de buena práctica clínica:

BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en niños

- Para emitir este punto de BPC se tomó en cuenta la revisión narrativa de Hunger 2015 (17) en la cual se muestran los resultados de estudios realizados por los siguientes grupos de investigación:
 - Children's Oncology Group (COG)
 - Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology, BFM Berlin-Frankfurt-Münster (AIEOP-BFM)
 - Dutch Childhood Oncology Group (DCOG)
 - Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group (EORTC CLG)
 - Medical Research Council-National Cancer Research Institute (MRC-NCRI)
 - Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)
 - St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH)
- **Número de participantes:** Esta revisión reporta que los grupos COG y AIEOP-BFM fueron los que contaron con mayor número de participantes: 6994 niños y adolescentes menores de 22 años durante los años 2000 a 2005 (18) y a 4480 niños de entre 1 a 18 años durante los años 2000 a 2006 (19, 20), respectivamente. Por ello, se decidió priorizar la evaluación de los protocolos del grupo COG y AIEOP-BFM.
- **Desenlaces:** La supervivencia global (*Overall Survival, OS*) a los 5 años de los estudios de protocolo COG 2000 fue de 91.3%, mientras que la OS a los 7 años del estudio del protocolo AIEOP-BFM 2000 fue de 91.1%. La supervivencia libre de evento (*Event Free Survival, EFS*) a 7 años de seguimiento fue de 80.3% para el protocolo AIEOP-BFM 2000 y no se reportó este desenlace para el protocolo COG 2000 (17). En adición, en 2009 se desarrolló el estudio del protocolo AIEOP-BFM 2009 del cual aún no se tienen resultados (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004270-43/IT>).
- **Datos en Latinoamérica:** En 2002 se realizó un ECA con una versión modificada del protocolo BFM para el manejo de niños con LLA: ALL IC-BFM 2002. Este ECA incluyó a 5060 pacientes menores de 18 años con diagnóstico reciente de LLA de 15 países de recursos limitados de tres continentes, incluyendo tres países sudamericanos: Argentina, Chile y Uruguay. En dicho estudio se encontró que la EFS y OS a los 5 años para todos los pacientes fue de 74% y 82%, para los pacientes con riesgo estándar fue de 81% y 90%, para los de riesgo intermedio fue de 55% y 62%, y para los de riesgo alto fue de 55% y 62%, respectivamente (21). Posterior a ello, se publicó el protocolo de la nueva versión de este ECA: ALL IC-BFM 2009, en el cual se adiciona la evaluación sistemática de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) para re-estratificar el riesgo de los pacientes y del cual aún no se tienen resultados (22).
El protocolo AIEOP-BFM 2009 difiere con su contraparte latinoamericana (ALL IC-BFM 2009) en que el primero utiliza el análisis EMR determinado mediante citometría de flujo (CMF) en el día 15 y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en los días 33 y 78 para la estratificación del riesgo, mientras que el ALL IC-BFM 2009 sólo utiliza la CMF en el día 15 dentro de su estratificación de riesgo (22).
- **Toxicidad:** Respecto a la evaluación de la toxicidad del esquema de tratamiento, el protocolo COG mostró una disminución de la incidencia de mortalidad relacionada a la terapia a través de los periodos de estudio: En el periodo de 1990 a 1994 fue de 2.16%, y durante el periodo 2000 a 2005 fue de 1.57% ($p=0.0335$) (18). Para los estudios del protocolo BFM, las incidencias de mortalidad relacionadas a la terapia durante los años

1981 a 1995 variaron desde 1.2% hasta 2.5% (23), y en el estudio AIEOP-BFM 2000 fue de 1.4% y 2.8% para pacientes con LLA tipo B y T, respectivamente (19, 20). En adición en el estudio ALL IC-BFM 2002 se observó una incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento de 5% en la remisión completa, la cual varió de 3% en pacientes de riesgo estándar a 13% en pacientes de alto riesgo de países de recursos limitados (21).

Conclusión: Los protocolos de manejo de la COG y AIEOP-BFM contaron con mayor número de pacientes con LLA en comparación con otros protocolos, ambos pueden lograr cifras de supervivencia global adecuadas y reportan incidencias de mortalidad relacionadas a terapias similares (entre 1 a 3%) pero no fueron evaluados en población latinoamericana.

En contraste, el protocolo ALL IC-BFM 2002 incluyó población latinoamericana, alcanzó cifras de supervivencia y toxicidad similares a las del protocolo AIEOP-BFM 2000 y los profesionales de la salud que se encargan del manejo de los pacientes con LLA en nuestro contexto están familiarizados los criterios de estratificación de riesgo, esquema de tratamiento e indicaciones de trasplante de protocolos basados en BFM por lo que el GEG considero el uso de alguno de los protocolos ALL IC-BFM. Respecto a la elección de la versión ALL IC-BFM 2002 o 2009, el GEG consideró que, si bien aún no se cuentan con resultados de la versión 2009, ésta última adiciona la re-estratificación de riesgo mediante la evaluación de la EMR. Por ello, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso de ALL IC-BFM en su última versión (2009) (ver **Anexo N° 5**).

BPC 2: Estratificación de riesgo usando la EMR

- Se han descrito factores de mal pronóstico que podrían contribuir con la estratificación de riesgo de pacientes con LLA, entre ellos se encuentran la respuesta a la prednisona, el porcentaje de blastos en médula ósea al día 8 y 15 y, recientemente, la EMR (24).
- El protocolo ALL IC-BFM 2009 proporciona criterios para la estratificación inicial del riesgo de los pacientes diagnosticados con LLA. Además, el protocolo ALL IC-BFM 2009 tiene como uno de sus objetivos evaluar el rol de la EMR en la estratificación de riesgo durante la administración de la quimioterapia debido a que podría mejorar el sistema de estratificación al proporcionar información sobre el pronóstico del paciente para elegir la terapia adecuada. Sin embargo, sus resultados aún no han sido publicados. Por ello, el GEG decidió tomar una decisión sobre este tema para la presente GPC.
- **Definición de EMR:** El GEG consideró definir EMR como la presencia de células leucémicas residuales (blastos) expresada en porcentaje de blastos por 10 mil células en una muestra de médula ósea, definición que también fue utilizada por diversos estudios (24, 25) y por la sociedad de oncología hematológica (*Society of Hematologic Oncology, SOHO*)(14).
- **Importancia de la EMR:** Una RS publicada por Berry et al. 2017 (25), meta-analizó 20 estudios realizados en niños con LLA (n = 11249) para evaluar el impacto de la ausencia de EMR con la EFS y OS. Encontró que tener EMR negativa en pacientes pediátricos se asociaba con una mejor EFS y OS a los 10 años comparado con los pacientes que tuvieron un EMR positivo (HR: 0.28, IC 95%: 0.24 – 0.33; y HR: 0.28, IC 95%: 0.20 – 0.39, respectivamente). Estos resultados indican que la evaluación de EMR sería importante para la evaluación del riesgo de los pacientes con LLA. Sin embargo, los estudios

incluidos en esta RS realizaban las mediciones de la EMR en diferentes tiempos, siendo la evaluación más frecuente al término de la inducción (25).

- **Puntos de corte para definir EMR positiva:** Los puntos de corte para determinar que la EMR es positiva varían según el día de tratamiento quimioterapéutico en el que se realice la evaluación. Para la evaluación al día 15, el estudio de Basso 2009 y el protocolo ALL IC-BFM 2009 utilizaron el punto de corte de 0.1% (24), y el protocolo ALL IC-BFM 2009 también utilizó este punto de corte al día 15 pero no ofrece puntos de corte para definir EMR positiva a los días 33 y 78 (22).

El protocolo AIEOP-BFM 2000 y 2009 definen EMR positiva cuando el porcentaje de blastos en médula ósea en los días 33 y 78 es mayor o igual a 0.01% (26, 27). De igual manera en la RS de Berry 2017, los estudios incluidos que evaluaron la relación entre la EMR y la EFS y OS, toman diferentes puntos de corte, siendo el más frecuente el porcentaje de blastos mayor o igual a 0.01% (25).

- **Días a los que debe ser evaluada la EMR:** El protocolo AIEOP BFM 2000 estipula que la evaluación de la EMR se realice en los días 33 y 78 de haber iniciado el manejo. En adición, el análisis secundario del estudio AIEOP BFM 2000 publicado por Basso 2009 (24) tuvo como objetivo evaluar el impacto pronóstico de la EMR medida a través de citometría de flujo al día 15. Encontró que aquellos que fueron clasificados como alto riesgo en el día 15 presentaban una incidencia de recaídas del 47% a los cinco años de seguimiento.

Conclusión: El GEG consideró la importancia de evaluar la EMR debido a su valor pronóstico en la EFS y OS, y a que permitiría una mejor estratificación de riesgo del paciente para brindar la terapia adecuada. En base a ello, el GEG consideró que se utilicen los criterios propuestos por el protocolo ALL IC-BFM 2009 para realizar la estratificación inicial de riesgo. Además, consideró que se utilicen los criterios del protocolo AIEOP-BFM 2009 para la reclasificación de riesgo de los pacientes durante el transcurso de la quimioterapia ya que este protocolo incluye la evaluación de la EMR con los puntos de corte de la Tabla Suplementaria 1 en los días 15, 33 y 78 de iniciado el manejo.

BPC 3: Método para la evaluación de la EMR

- La evaluación de la EMR puede realizarse principalmente a través de la citometría de flujo (CMF) y mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). Debido a que el protocolo AIEOP-BFM 2009 utiliza PCR y el protocolo del ALL IC-BFM 2009 propone la CMF, el GEG consideró necesario realizar un BPC al respecto del método de evaluación a utilizar.
- El estudio de Campana 2010 (28) comparó la medición de la EMR utilizando la CMF versus utilizando PCR. Se encontró que la CMF tiene una sensibilidad para detectar hasta 0.01% de blastos en médula ósea, mientras que con PCR, hasta un 0.001% de células. En adición mencionan que la CMF es operador dependiente y el PCR es un procedimiento costoso.

Conclusión: La medición de la EMR mediante CMF posee una menor sensibilidad para la detección de células comparado con el método de PCR. Sin embargo, en nuestro contexto el método de PCR no siempre se encuentra disponible. A pesar de esto, se ha reportado que la sensibilidad de la CMF hace posible detectar los puntos de corte sobre

la EMR propuestos por el protocolo AIEOP-BFM 2000 y 2009, siempre y cuando el operador tenga la experticia necesaria. Por ello, se estableció que la medición de la EMR sea realizada con el método de citometría de flujo, siendo necesaria la capacitación del personal que realice el método.

Puntos de corte para re-estratificación de riesgo con EMR según el protocolo AIEOP-BFM 2009			
Clasificación según EMR	Evaluación de la EMR con CMF		
	En el día 15	En el día 33	En el día 78
Riesgo estándar (SR)	< 0.1%	< 0.01%	< 0.01%
Riesgo intermedio (IR)	0.1 a < 10%	0.01 a < 0.1%	0.01 a < 0.1%
Riesgo alto (HR)	≥ 10%	≥ 0.1%	≥ 0.1%

EMR: Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea; **CMF:** Citometría de Flujo

BPC 4: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños

- El GEG consideró que las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea utilizadas en nuestro contexto se basen en los criterios propuestos por los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.

Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33 2. Traslocación 4;11 o MLL/AF4 3. Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8% 4. Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B 5. Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica 6. Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL 7. Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo 8. Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72
<p>Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%, Pobre respuesta a la prednisona: presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; Buena respuesta a la prednisona: presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; M3: Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea.</p> <p>Fuente: Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.</p>

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC

1. En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009 (ALL IC-BFM 2009) para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.
2. En niños (1 a 14 años) con LLA, respecto a la estratificación de riesgo de los pacientes:
 - Realizar a estratificación inicial de riesgo utilizando los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2009.

Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009		
Riesgo estándar (SR)	Riesgo intermedio (IR)	Riesgo alto (HR)
<ul style="list-style-type: none"> • Edad de 1 a 5 años Y • Conteo de leucocitos < 20000/uL Y • Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 6 años o • Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL Y • Conteo de blastos < 1000/uL al día 8 	<ul style="list-style-type: none"> • Traslocación 9;22 o • Traslocación 4;11 o • Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8 o • Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma

- Re-estratificar el riesgo durante el transcurso de la quimioterapia utilizando la evaluación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR), según el protocolo Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Berlín-Frankfurt-Münster 2009 (AIEOP-BFM 2009).
- Se definirá EMR positiva con los siguientes puntos de corte en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado el manejo:

	Días de evaluación de la EMR		
	En el día 15	En el día 33	En el día 78
EMR positiva	≥ 0.1%	≥ 0.01%	≥ 0.01%
EMR: Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea.			

- Utilizar los siguientes valores de EMR en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado para re-estratificar el grupo de riesgo:

Re-estratificación según EMR	Días de evaluación de la EMR		
	En el día 15	En el día 33	En el día 78
Riesgo estándar (SR)	< 0.1%	< 0.01%	< 0.01%
Riesgo intermedio (IR)	0.1 a < 10%	0.01 a < 0.1%	0.01 a < 0.1%
Riesgo alto (HR)	≥ 10%	≥ 0.1%	≥ 0.1%

3. En niños (1 a 14 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.
4. En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009:

Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.

- Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33
- Traslocación 4;11 o MLL/AF4
- Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8%
- Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B
- Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica
- Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL
- Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo
- Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72

Remisión completa: porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; **Pobre respuesta a la prednisona:** presencia de ≥ 1000 blastos/uL en sangre periférica al día 8; **Buena respuesta a la prednisona:** presencia < 1000 blastos/uL en sangre periférica al día 8; **M3:** Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea.

Fuente: Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.

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

Conceptos previos

El GEG definió como adolescentes y adultos jóvenes a aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 15 a 35 años, pudiéndose ampliar el rango hasta los 40 años dependiendo del estado general del paciente según criterio del médico tratante.

Justificación de la pregunta:

Los adolescentes y adultos jóvenes son un grupo de transición entre la población pediátrica y adulta que comparte características de ambos grupos. Esto hace posible que dentro de este grupo etario se haya propuesto el uso de los protocolos de manejo “pediátricos” y “para adultos” (14).

Los protocolos “pediátricos”, en comparación con los protocolos “para adultos”, constan de regímenes de tratamiento más intensivos debido a que utilizan mayores dosis de drogas citostáticas como metotrexato y asparaginasa, incluyen más cursos de reinducción y consolidación, y tienen fases de mantenimiento más extensas (14, 29, 30).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Pacientes adolescentes y adultos jóvenes 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.

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró la RS de Ram 2012 (31). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Ram 2012	12	Mayo 2011	11 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo. • Remisión completa post-inducción. • Supervivencia libre de eventos. • Tasa de recaída. • Mortalidad sin recaída

Resumen de la evidencia:

- Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al término del estudio:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontraron ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Ram 2012 incluyó 11 estudios observacionales (n=2489) en los cuales se comparó el uso de protocolos inspirados en regímenes pediátricos versus el uso de protocolos para adultos en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA.
 - Para el desenlace de mortalidad por cualquier causa a 3 años, evaluó 8 estudios observacionales (n=1956) y encontró que el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que fueron tratados con protocolos “pediátricos” fue 42% menor en comparación con aquellos que fueron tratados con protocolos “para adultos” (RR: 0.58, IC 95%: 0.51-0.67).
 - Para el desenlace de mortalidad por cualquier causa al término del estudio, evaluó 10 estudios observacionales (n=2246) y encontró que la mortalidad en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” fue 41% menor en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR: 0.59, IC 95%: 0.52-0.66).
 - Uno de los estudios incluidos en el análisis contaba con participación de pacientes adultos y contribuía a la heterogeneidad. Cuando se excluyó dicho estudio, se encontró que la reducción absoluta de riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 0.28 y el número necesario a tratar para prevenir una muerte con el uso de un protocolo “pediátrico” fue cinco (IC 95%: 4-6).
- Remisión completa post inducción:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontraron ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:

- Para este desenlace la RS de Ram 2012 incluyó 7 estudios observacionales (n=1947) y encontró que la incidencia de remisión completa en aquellos participantes tratados con protocolos “pediátricos” fue 5% mayor en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR 1.05, IC 95% 1.01-1.10).
- Supervivencia libre de eventos:
 - Para este desenlace se contó una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontró ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - Para este desenlace la RS de Ram 2012 evaluó 9 estudios observacionales (n=1739) y encontró que la supervivencia libre de eventos a 3 años fue 66% mayor en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR: 1.66, IC 95%: 1.39-1.99).
 - Se encontró heterogeneidad entre los estudios ($I^2=61%$) que estaba propiciada por las diferencias de edades entre los participantes. Se realizó un análisis de sensibilidad para estudios en los que las cohortes fueron similares tanto en edad como en el grado de riesgo de LLA, se encontró que la supervivencia libre de eventos a 3 años fue 76% mayor en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con los protocolos “para adultos” (RR: 1.76, IC 95% 1.55-2.00).
- Recaída:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontró ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - Para este desenlace la RS de Ram 2012 evaluó 8 estudios observacionales (n=1952) y encontró que las recaídas fueron 49% menor en aquellos pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR 0.51, IC 95%: 0.39-0.66).
- Mortalidad no relacionada a recaída:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario realizar la búsqueda de evidencia para actualizar la RS, producto de la cual no se encontraron ECA que sean de utilidad.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Ram 2012 utilizó la tasa de mortalidad no relacionada a recaída como una medida indirecta de toxicidad del tratamiento quimioterápico. Evaluó 4 estudios observacionales (n=436) y encontró que no hubo diferencia entre las tasas de mortalidad no relacionadas a recaída entre ambos grupos (RR:0.53, IC 95%: 0.19-1.48).

Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- En pacientes adolescentes y adultos jóvenes, aquellos tratados con protocolos “pediátricos” lograron mayor reducción de la mortalidad, mayor frecuencia de remisión completa post inducción, mayor frecuencia de supervivencia libre de eventos, y menor frecuencia de recaída; en comparación con los pacientes tratados con protocolos “para adultos” (certeza de la evidencia: **muy baja** para todos los desenlaces, ver **Anexo N° 4**).
- No hubo diferencia en la mortalidad no relacionada a recaída entre ambos grupos (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** En pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA, el uso de protocolos “pediátricos” logra mejores desenlaces en comparación con los protocolos “para adultos” (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N°4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes prefieren recibir un esquema de quimioterapia que tenga menor incidencia de mortalidad y sea más seguro, características que concuerdan con el uso de protocolos “pediátricos”.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA en nuestro contexto suelen usar esquemas de tratamiento de protocolos “pediátricos” para pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Por lo que dicha opción sería más aceptable para ellos. En adición, el GEG consideró que se cuenta con experiencia con el uso de protocolos del grupo BFM, por lo que el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 sería aceptable por los profesionales de la salud.

Factibilidad: El GEG consideró que tanto los protocolos “pediátricos” como “para adultos” serían factibles de implementar puesto que se cuenta con los medicamentos necesarios para su implementación.

Uso de recursos: El GEG consideró que los quimioterápicos que se utilizan en ambos tipos de protocolos son similares, por lo que los costos de la terapia también serían similares. Sin embargo, ofrecer un protocolo “para adultos” pueda incurrir en una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad o no alcanzar la remisión completa debido a no ofrecer una quimioterapia optima, con lo cual se incrementarían los gastos producto de brindar terapia el manejo de la recaída o consecuencias derivadas de ello. En base a ello, el uso de protocolos “pediátricos” incurriría en menos gastos a largo plazo.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la evidencia muestra que los protocolos “pediátricos” fueron más eficaces en mejorar la supervivencia y no hubo diferencia en la mortalidad no relacionada a recaída en comparación con los protocolos “para adultos”, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo “pediátrico” para el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que, aunque la certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue **muy baja**, el beneficio potencial de disminuir la mortalidad, lograr mayores tasas de remisión completa post inducción, y aumentar la supervivencia libre de eventos, fue considerado muy importante. Además, de que el uso

de protocolos pediátricos incurriría en menores gastos. Por ello, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Justificación del punto de buena práctica clínica:

BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en adolescentes y adultos jóvenes

- El GEG consideró que debía elegirse un protocolo “pediátrico” para el manejo de pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA. En base a los criterios evaluados en la pregunta sobre la elección del protocolo en la población pediátrica, se decidió proponer el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 para el manejo de este grupo de pacientes (ver **Anexo N° 5**).

BPC 2: Estratificación de riesgo utilizando la EMR

- Al igual que en la población pediátrica, el GEG consideró que para realizar la estratificación inicial del riesgo se utilicen los criterios propuestos por el protocolo ALL IC-BFM 2009. Seguidamente, se decidió utilizar la estratificación dinámica propuesta por el protocolo AIEOP-BFM 2009 para reclasificar el riesgo de los pacientes durante el transcurso de la quimioterapia debido a que incluye la evaluación de la EMR con los puntos de corte de la Tabla Suplementaria 1 en los días 15, 33 y 78 de iniciado el manejo.

BPC 3: Método para la evaluación de la EMR

- El GEG consideró la bibliografía encontrada para la población pediátrica y concluyó que la evaluación de la EMR se realice con el método de CMF, resaltando la importancia en la capacitación del personal que realice la CMF.

BPC 4: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea

- El GEG consideró que, al igual que en la población pediátrica, las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea utilizadas en nuestro contexto se basen en los criterios propuestos por los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.

BPC 5: Uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 en mayores de 35 años

- El GEG consideró que la RS de Ram 2012 incluía estudios en población adulta con LLA en los que se encontró beneficio del uso de protocolos “pediátricos” para los desenlaces de mortalidad por cualquier causa, remisión completa post-inducción, supervivencia libre de eventos y menor frecuencia de recaídas (31). En adición, consideró que se podría extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 en pacientes de 35 a 40 años considerando el estado general del paciente y el criterio del médico tratante.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, recomendamos utilizar un protocolo “pediátrico” en vez de un protocolo “para adultos” para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.</p> <p>Recomendación a favor fuerte Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
Puntos de BPC
<ol style="list-style-type: none"> 1. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar el protocolo ALL IC-BFM 2009 para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia. 2. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, respecto a la estratificación de los pacientes, seguir los puntos de buena práctica clínica propuestos para el manejo de niños (1 a 14 años). 3. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo. 4. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009, mencionados en como punto de buena práctica clínica para el manejo de niños (1 a 14 años). 5. En algunos casos particulares, considerar extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 a adultos de 35 a 40 años con LLA dependiendo del estado general del paciente y del criterio del médico tratante.

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

Conceptos previos

Para motivos del desarrollo de esta pregunta, el GEG definió como adultos a aquellos pacientes que tengan una edad comprendida entre los 36 a 60 años. Además, el grupo de adultos mayores se definirá como aquellos que tengan una edad de 61 a más años.

Entre los protocolos más conocidos para el manejo de adultos con LLA se encuentran: United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia (UKALL), German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL), Group of Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL), Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) y Fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD). Por otro lado, los protocolos más conocidos para el manejo de adultos mayores con LLA son: Vincristine and doxorubicin plus intermittent high-dose dexamethasone regimen (VAD), Cancer and Leukemia Group B (CALGB), GMALL y el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA LAL-07 OLD) (32).

Los protocolos para “adultos mayores” se diferencian de los protocolos para “adultos” en que los primeros recomiendan una terapia individualizada según la condición física del paciente, debido a la alta mortalidad y toxicidad que produce el tratamiento en el adulto mayor (33), pudiendo recibir sólo tratamiento paliativo o tratamiento quimioterápico con variación en las dosis.

Justificación de la pregunta

En la población adulta, la supervivencia global es menor que en grupos etarios de menos edad, alcanzando cifras de alrededor de 35% con el uso de protocolos “para adultos” y se está estudiando la eficacia de los protocolos “pediátricos” en este grupo de pacientes (14).

Por otro lado, los adultos mayores con LLA presentan una alta frecuencia de comorbilidades, baja supervivencia, y alto riesgo de recaídas (34, 35). En este grupo se hace pertinente evaluar el uso de protocolos de tratamiento quimioterápico o manejos paliativos debido a la toxicidad reportada consecuente de los fármacos quimioterápicos (36). Es por este motivo que los diferentes protocolos de manejo enfocados en este grupo etario hacen referencia a una evaluación integral del paciente (fragilidad, comorbilidades, etc.) antes de optar por un manejo específico.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	Pacientes adultos y/o adultos mayores 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.

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos. Para esta pregunta no se contó con RS, por lo que se realizó una búsqueda de ECA.

Se encontró el ECA de Lamanna 2013 (37), el cual comparaba la eficacia de dos tipos de regímenes de inducción en pacientes adultos con LLA o con linfoma linfoblástico (n=164). Sin embargo, el GEG consideró que este único estudio no permitiría emitir una recomendación ya que evaluó dos regímenes utilizados solo en la fase de inducción. En base a ello, se decidió emitir puntos de BPC.

Justificación del punto de buena práctica clínica:

BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en adultos

- Para emitir este punto de BPC se tomaron en cuenta las revisiones narrativas de Pui 2006 (15) y Gökbuget 2009 (38), en las cuales se resumen los resultados de estudios realizados por siguientes grupos de investigación en pacientes adultos:
 - Cancer and Leukemia Group B (CALGB)
 - Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA)
 - German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)
 - Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang (GOELAMS)
 - Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone protocol (Hyper-CVAD)
 - Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)
 - Leucémie Aiguës Lymphoblastique de l'Adulte (LALA)
 - University of California, San Francisco (UCSF)
 - Medical Research Council (MRC) UKALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
 - Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA)
- **Desenlaces:** En la revisión de Gökbuget 2009 (38), las proporciones de remisión completa y supervivencia global de los protocolos más frecuentemente utilizados fueron las siguientes:

Protocolo utilizado	País	Año	Remisión completa	Supervivencia global
CALGB 9111	Estados Unidos	1998	85%	40%
Hyper-CVAD	Estados Unidos	2004	92%	38%
LALA 94	Francia	2004	84%	36%
MRC XII/ECOG E 2993	Estados Unidos y Reino Unido	2005	91%	38%
GIMEMA 0288	Italia	2002	80%	33%
PETHEMA LAL-93	España	2005	82%	34%
GMALL 07/03	Alemania	2007	89%	54%

Si bien la frecuencia de remisión completa y supervivencia global fueron similares entre los protocolos evaluados, el GEG consideró priorizar la evaluación del protocolo PETHEMA debido a que se cuenta con experiencia en su uso para el manejo de pacientes adultos con LLA.

El grupo PETHEMA cuenta con protocolos para el manejo de adultos con LLA cromosoma Filadelfia negativo, entre los cuales se encuentran los protocolos LAL AR-93, LAL AR-03, LAL AR-11 y, recientemente, LAL -19. El protocolo LAL AR-11 difiere del protocolo LAL AR-03 en que se redujo la dosis de daunorubicina, se empleó la evaluación de la EMR al final de la inducción como criterio para decidir el tratamiento a seguir en vez de la evaluación de la respuesta citológica al día 14, se redujo el uso de fármacos no esenciales de los bloques de consolidación, se aumentó la dosis de metotrexato en los pacientes con LLA de linaje T (de 3 a 5 mg/m²), se indicó realizar trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tras un ciclo de consolidación y se empleó la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo.

El estudio derivado del protocolo LAL AR-11 incluyó 307 adultos con LLA con una edad promedio de 40 años (edad mínima y máxima: 15-60 años) (39). Dicho protocolo estaba compuesto por las siguientes fases:

- Fase de inducción-1: se administró vincristina, prednisona, daunorubicina y asparaginasa durante cuatro semanas.
- Fase de inducción-2: se brindó a pacientes sin remisión completa o en aquellos con remisión completa pero con EMR \geq 0.1% posterior a la fase de inducción-1. Se administró el esquema FLAG-Ida (Fludarabina, citarabina, idarubicina, factor estimulante de colonias de granulocitos).
- Fase de consolidación temprana: se brindó a pacientes con remisión completa y EMR < 0.1%. Se administró tres ciclos de quimioterápicos citotóxicos en altas dosis (metotrexato, citarabina y asparaginasa E. coli o pegilada).
- Fase de consolidación tardía: se brindó a pacientes que recibieron consolidación temprana. Se brindó el mismo esquema que en la consolidación temprana.
- Fase de mantenimiento: se brindó a pacientes que recibieron la fase de consolidación tardía con EMR < 0.001% al final de dicha fase. Se brindó esquema quimioterapéutico durante dos años.
- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas: Se brindó a pacientes con remisión completa al final de la fase de inducción-2 y a pacientes con

remisión completa al final de la consolidación con $EMR \geq 0.001\%$ al final de dicha fase.

Se observó que 304 recibieron inducción-1, de los cuales, el 83% alcanzó la remisión completa y 77% tuvo $EMR < 0.1\%$. En general, la incidencia de recaída y supervivencia global a los 5 años con el uso del protocolo LAL AR-11 fue de $44\% \pm 8\%$ y $48\% \pm 7\%$, respectivamente. Los resultados obtenidos según intención a tratar fueron los siguientes:

Resultados por intención a tratar del protocolo PETHEMA LAL AR-11			
Desenlace	Grupo que recibió consolidación tardía y mantenimiento (n=190)	Grupo que recibió trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (n=94)	Valor p
Incidencia de recaídas a los 5 años	$48\% \pm 10\%$	$37\% \pm 13\%$	P=0.243
Supervivencia global a los 5 años	$55\% \pm 10\%$	$38\% \pm 11\%$	P<0.001

En adición, se reportaron los desenlaces para los pacientes con LLA según el nivel de EMR.

Resultados según EMR del protocolo PETHEMA LAL AR-11		
Desenlace	Pacientes con $EMR < 0.01\%$ al día 14 y final de la inducción-1, y al final de la consolidación (n=17)	Pacientes con $EMR < 0.1\%$ al final de la inducción y $EMR < 0.01\%$ al final de la consolidación (n=137)
Incidencia de recaídas a los 5 años	$17\% \pm 19\%$	$42\% \pm 11\%$
Supervivencia global a los 5 años	$90\% \pm 19\%$	$66\% \pm 11\%$

En 2019 se ha publicado el protocolo LAL -19 del grupo PETHEMA, el cual incorpora los resultados obtenidos con el protocolo LAL AR-11 y propone una inspiración en protocolos pediátricos, por lo que incluye prefase, inducción, consolidación precoz, reinducción, consolidación tardía y mantenimiento con reinducciones.

- Prefase: se brindará a todos los pacientes en quienes se decida utilizar el protocolo LAL -19.
- Fase de inducción-1: se brindará a adultos con LLA en quienes se decida utilizar el protocolo LAL -19, excepto cuando aquellos que tengan LLA de linaje pre-T.
- Fase de inducción-2: se brindará a adultos con LLA que no logren la remisión completa al final de la inducción-1 y a aquellos que tengan remisión completa pero cuyo nivel de EMR sea $\geq 0.01\%$.
- Fase de consolidación precoz (tres bloques) más un ciclo de reinducción (sin Daunorubicina): se brindará a adultos con LLA que alcancen la remisión completa al final de la inducción-1, que tengan nivel de $EMR < 0.01\%$ y no presenten genética desfavorable.

- Fase de consolidación precoz de un bloque: se brindará a adultos con LLA que alcancen remisión completa al final de la inducción-1, que tengan nivel de EMR < 0.01% y presenten genética desfavorable
- Fase de consolidación tardía (tres bloques) más mantenimiento: se brindará a adultos con LLA que tengan un nivel de EMR < 0.001% al final de la fase de reinducción.

Además, el protocolo LAL – 19 utiliza un punto de corte distinto al utilizado en el protocolo LAL AR-11 para definir EMR positiva y tomar en cuenta dicha evaluación para considerar brindar quimioterapia o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (40).

- **Toxicidad:** En el estudio derivado del protocolo LAL AR-11 se observó una incidencia de 4% de muertes relacionadas a la terapia durante la fase de inducción (39). Además, una disminución en la mortalidad en fase de consolidación con el uso del protocolo LAL AR-11 a comparación del protocolo LAL AR-03 (4 casos de 133 pacientes vs 24 casos de 282 pacientes, respectivamente, valor $p = 0.03$) (40).

Conclusión: No se encontraron estudios aleatorizados que compararan la eficacia de los estudios de los protocolos de manejo en pacientes adultos con LLA. En contraste, los estudios derivados de cada uno de ellos muestran similar frecuencia de remisión completa y supervivencia global. Entre ellos, los protocolos Hyper-CVAD, MRC UKALL XII/ECOG E2993, GMALL, GRAALL y PETHEMA son los más conocidos (32). Los protocolos del grupo PETHEMA fueron priorizados para su evaluación debido a que se cuenta con experiencia en su uso (con la consideración del uso de daunorubicina en lugar de idarubicina), ser factibles de implementar por contar con los quimioterápicos propuestos por el manejo, y ser una de las opciones propuestas para el manejo de adultos con LLA en Latinoamérica (32). Respecto a la elección de la versión LAL AR-11 u LAL -19, el GEG decidió proponer el uso de LAL-19 debido a que se inspira en un régimen pediátrico, modifica la pauta de administración de Daunorubicina en la inducción (tres dosis consecutivas, a diferencia de las cuatro dosis utilizadas en el protocolo LAL AR-11) para reducir la probabilidad de toxicidad a la terapia, e incorpora la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo para la elección de la terapia a ofrecer. Por ello, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso del protocolo PETHEMA en su última versión (LAL-19) (ver **Anexo N° 5**).

BPC 2: Evaluación de la EMR en adultos

- **Momentos de evaluación:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019, incorpora la evaluación de la EMR en dos momentos para decidir la conducta terapéutica a brindar:
 - En pacientes que recibieron la fase de inducción-1, será al final de dicha fase.
 - En pacientes que recibieron fase de consolidación precoz de tres bloques más reinducción, será al final de dicha fase. En contraste, en pacientes que recibieron la fase de consolidación precoz de un bloque, será al final de dicha fase.
- **Finalidad la evaluación de la EMR:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019 propone el uso de la EMR para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera:

Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019			
Aspectos que considerar	Momento de evaluación		
	Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase
Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%
Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

- **Método de evaluación de la EMR:** El protocolo PETHEMA LAL - 2019 propone el uso de la citometría de flujo para la evaluación de la EMR.

BPC 3: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos

- El GEG consideró que las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos sean en base a lo propuesto por el protocolo PETHEMA LAL - 2019.

Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. 2. Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. 3. Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. 4. Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación.

BPC 4: Elección del protocolo de manejo quimioterápico en adultos mayores

- El GEG consideró analizar un subgrupo de pacientes mayores de 60 años debido a que son más frágiles y presentan una menor supervivencia en comparación a la población de adultos.
- Para el desarrollo de este punto de BPC se tomó en cuenta la revisión bibliográfica realiza por la GPC de Colombia 2017 para este grupo de pacientes (32), donde se encontraron siete estudios que evaluaron el uso los siguientes protocolos de tratamiento quimioterápico:
 - GMALL
 - PETHEMA LAL-96
 - NE-ALL III
 - CALGB Study 9111
 - Protocolo de tratamiento basado en esquema pediátrico
 - Daunorubicina liposomal
 - Protocolo VAD (Vincristina, adriamicina y dexametasona)
- **Desenlaces:** De todos los estudios reportados, ninguno comparó un protocolo frente a otro. El tamaño poblacional de los estudios varió desde 15 hasta 52 pacientes mayores

de 60 años. A continuación, se describen las características de los estudios que fueron incluidos en la revisión de la GPC de Colombia 2017:

- Spath-Schwalbe et al. 1994 evaluó una población de 29 pacientes mayores de 60 años con LLA recién diagnosticada que recibieron tratamiento bajo el protocolo GMALL. Se reportó una mediana de supervivencia de 5 meses, donde sólo 24 pacientes recibieron inducción intensiva, de los cuales nueve fallecieron a las ocho semanas, 14 pacientes presentaron alguna toxicidad, sólo 12 pacientes llegaron a remisión completa, y sólo un paciente completó todo el protocolo y sobrevivió hasta los 5 años de seguimiento (41).
- Un estudio de Sancho et al. 2006, evaluó el protocolo PETHEMA LAL-96 en un subgrupo de 33 pacientes adultos mayores, encontrando que del total sólo 19 lograron remisión completa, y tasas de supervivencia global y supervivencia libre de eventos de 39% y 46% a los 2 años, respectivamente (42).
- El estudio de Taylos et al. 1992 comparó la efectividad del tratamiento bajo el protocolo NE-ALL III frente al tratamiento paliativo, encontrando una mediana de supervivencia con el uso de terapia paliativa de un mes, mientras que con el uso de quimioterápicos la tasa de supervivencia se incrementó a tres meses (35).
- El estudio de Larson et al. 1998 comparó el protocolo de tratamiento CALGB Study 9111 contra un grupo placebo. Reportaron una frecuencia de supervivencia global menor a 17% en el subgrupo de 35 pacientes con LLA mayores de 60 años (43).
- En el estudio de Porch 2013 se observó que de 51 pacientes manejados con un protocolo de tratamiento basado en esquema pediátrico, la frecuencia de remisión completa fue del 75%, con una mortalidad en la fase de inducción de 20% (44).
- El estudio de Offidani et al. 2003 evaluó la seguridad y la efectividad clínica del protocolo de tratamiento con Daunorubicina liposomal en 15 pacientes adultos mayores. En total, 11 pacientes (73%) lograron la remisión completa, cinco pacientes (33%) tuvieron recaída de la enfermedad, y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 2 años fue de 36% y 38%, respectivamente (45).
- El estudio de Kantarjian et al. 1994 incluyó 52 adultos mayores con LLA con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad clínica del protocolo VAD. Reportaron que la frecuencia de remisión completa de 65%, la frecuencia de remisión completa a largo plazo fue de 20% y la supervivencia global a los tres años fue menor de 10% (46).

El GEG consideró que la supervivencia global fue similar entre los protocolos mencionados y, de igual manera a la elección de protocolos para adultos, se consideró priorizar la evaluación del protocolo PETHEMA debido a que se cuenta con experiencia en su uso para el manejo de pacientes adultos mayores con LLA.

El grupo PETHEMA cuenta con protocolos para el manejo de adultos mayores con LLA cromosoma Filadelfia negativo, entre los cuales se encuentra el protocolo LAL 07-OLD para el manejo quimioterápico en adultos mayores (47). El estudio derivado del protocolo LAL 07-OLD incluyó 56 adultos mayores con LLA con una edad promedio de 66 años (rango de edad de 56 a 79 años). Dicho protocolo estaba compuesto por las siguientes fases:

- Prefase: se administró prednisona y terapia intratecal triple
- Fase uno de la inducción: se administró dexametasona, vincristina, idarubicina.
- Fase dos de la inducción: se administró ciclofosfamida, citarabina
- Fase de consolidación: se administró dosis intermedia de metotrexato más asparaginasa E.coli, y altas dosis de citarabina.
- Fase de mantenimiento: se administró mercaptopurina y metotrexato con pulsos de reinducción con vincristina y dexametasona.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: la mediana del tiempo de seguimiento fue de 11.4 meses (rango de 0.3 a 75.4 meses), el 74% alcanzó la remisión completa (n=40/54 pacientes), la mediana de supervivencia libre de eventos fue de ocho meses y la mediana de supervivencia global fue de 12 meses (48).

- **Toxicidad:** En el estudio derivado del protocolo PETHEMA LAL 07-OLD se registró el tipo de toxicidad relacionada a la terapia de grado III a IV en la fase de inducción, consolidación y mantenimiento. Se encontró que en la fase de inducción, el 100% (n=49/49) de los pacientes presentó neutropenia, el 77% (n=37/48) presentó trombocitopenia y el 62% (n=33/53) presentó un proceso infeccioso. En contraste, durante la fase de consolidación y mantenimiento, los eventos adversos mencionados persistieron siendo los más frecuentes (48).

Conclusión: No se encontraron estudios aleatorizados que compararan la eficacia de los estudios de los protocolos de manejo en pacientes adultos mayores con LLA. En contraste, los estudios derivados de los protocolos incluidos en la revisión de la GPC de Colombia mostraron resultados de sobrevida similares (32). Los protocolos del grupo PETHEMA fueron priorizados para su evaluación debido a que se cuenta con experiencia en su uso, ser factibles de implementar por contar con los quimioterápicos propuestos para el manejo (con la consideración del uso de daunorubicina en lugar de idarubicina), ser una de las opciones propuestas para el manejo de adultos mayores con LLA en Latinoamérica, además de tomar en cuenta el estado de fragilidad para la elección del protocolo a utilizar. Por lo anterior, el GEG consideró emitir un punto de BPC a favor del uso del protocolo PETHEMA LAL 07-OLD para el manejo de adultos mayores con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterapéutico (ver **Anexo N° 5**).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC			
<p>1. En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) con código de protocolo LAL -19 para el manejo quimioterápico de esta neoplasia.</p> <p>2. En adultos (36 a 60 años) con LLA, respecto a la evaluación de la EMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar los puntos de corte propuestos por el protocolo PETHEMA LAL - 2019 para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera: 			
Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019			
Aspectos que considerar	Momento de evaluación		
	Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase	Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases	Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase
Nivel de EMR	≥ 0.01%	≥ 0.001%	≥ 0.01%
Conducta terapéutica	Brindar inducción-2	Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento	Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo. <p>3. En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea del protocolo PETHEMA LAL - 2019.</p>			
Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.			
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción. • Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque. • Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque. • Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación. 			
<p>4. En adultos mayores (61 años a más) con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterápico, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA) LAL 07-OLD para el manejo de esta neoplasia.</p>			

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?

Conceptos previos:

En pacientes con LLA, es necesario identificar el posible compromiso del SNC mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido con punción lumbar (PL). Durante esta punción lumbar usualmente también se inicia la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal, procedimiento que se denomina Terapia Intra Tecal (TIT).

Justificación de la pregunta:

Se cree que la PL podría insertar blastos de la sangre periférica al LCR y por tanto comprometer el SNC, en especial si se trata de una PL traumática (49, 50).

Algunos protocolos de manejo proponen realizar la PL días después de iniciada la quimioterapia sistémica, específicamente luego del inicio de la prefase con corticoides (como Hyper-CVAD a los 2 días, MRC UKALL XII/ECOG E2993 a los 15 días, y TCCSC a los 8 días), lo cual disminuiría la concentración de blastos en sangre periférica, y por tanto el riesgo de compromiso del SNC por la punción lumbar (51). Mientras que otros protocolos de manejo (como BFM, GRAALL, PETHEMA y GMALL) realizan la primera punción lumbar en el primer día de quimioterapia sistémica, para poder realizar un reconocimiento temprano del estado del SNC, y para evitar el riesgo de falsos negativos por realizarla luego de haber comenzado la quimioterapia sistémica (52).

Debido a esta heterogeneidad en el día que se realizaría la primera punción lumbar, se decidió formular esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

No se encontró estudios que hayan comparado la realización de la punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica, con su realización días después de iniciar la quimioterapia sistémica. Por ello, el GEG decidió emitir puntos de buena práctica clínica al respecto.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

BPC 1: Día en el cual realizar la primera punción lumbar:

- El GEG consideró la evidencia de tres estudios encontrados en la búsqueda realizada, que reportaron resultados de cohortes de un solo brazo:
 - Una cohorte del Tokio Children's Cancer Study Group (TCCSG) 1989-2012 incluyó la participación de 418 niños de uno a 15 años con LLA en quienes se realizó la primera PL el día ocho de haber recibido prednisolona (siete días luego de iniciar el manejo con corticoide). Se evaluó la incidencia de infiltración positiva al SNC, definida como la presencia de cinco o más blastos/uL en muestra de LCR o con parálisis de algún nervio facial. También se evaluó la incidencia de PL traumática, definida cuando el ratio entre eritrocitos y leucocitos en LCR fue más de 100. Se obtuvieron resultados de 359 niños para estos desenlaces y se encontró que el 1.1% (n=4) presentó infiltración positiva al SNC, el 7.5% (n=27) tuvo PL traumática sin blastos en LCR, y el 0.6% (n=2) tuvo PL traumática con blastos en LCR (51).
 - Una cohorte del TCCSG 1999-2015 evaluó 754 niños con LLA, en quienes se realizó la primera PL al día ocho de haber recibido prednisolona. Los resultados de dicha cohorte fueron comparados con los de otras cohortes históricas en las que se realizó la primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica (BFM-95, SJCRH Total XIII A, y SJCRH Total XV), es decir, al día uno. Se encontró que la proporción de pacientes que presentaron compromiso del SNC (presencia de blastos en LCR y PL traumática con blastos en LCR) fue mayor en las cohortes que realizaron la primera punción lumbar en el día uno en comparación con la cohorte que realizó la primera punción lumbar en el día ocho (14.7%, 38.8%, 27.9% vs 2.9%, respectivamente). Sin embargo, los protocolos en los que se realizó la primera punción lumbar junto con el inicio de la quimioterapia sistémica usaban diferentes dosis de quimioterápicos, por lo cual no eran comparables (53).
 - Una cohorte de niños con LLA de Taiwán contó con la participación de 152 pacientes, en los que se realizó la primera PL el día 10 de haber iniciado la quimioterapia. Se encontró que el 2.6% (n=4) tuvo PL traumática pero en ninguno de dichos casos se encontró blastos en LCR. Tampoco se encontró la presencia de blastos en LCR en aquellos pacientes sin PL traumática. En adición, se reportó una supervivencia libre de eventos a cinco años de 84.2% y una supervivencia general de 90.6%. A pesar de no comparar los resultados con otros protocolos, los autores reportaron dichos hallazgos como satisfactorios (54).
- El GEG consideró que los estudios encontrados sugieren que realizar la PL siete días luego de iniciar el manejo con corticoides podría disminuir el compromiso del SNC. Sin embargo, la elección del día en el que se realizará la primera punción lumbar parece no afectar la supervivencia libre de eventos o la supervivencia global (53, 54). En base a ello se decidió que se puede realizar la primera PL para evaluar la infiltración al SNC y brindar profilaxis intratecal entre el día uno al siete luego de haber iniciado la prefase con

prednisona en aquellos pacientes sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración al SNC, preferentemente el día en que se realice el aspirado de médula ósea. Esto con el fin de ser eficiente con el uso de los recursos humanos y logísticos pues se requiere de personal de anestesiología y de una sala acondicionada para realizar ambos procedimientos.

- El GEG consideró importante mencionar que el protocolo ALL IC-BFM 2009 incluye la realización de tres terapias intratecales profilácticas en caso no se encuentre infiltración al SNC en los días 1, 12 y 33 de haber iniciado el manejo, las cuales se administran mediante punción lumbar. Acorde a ello, se decidió que la primera terapia intratecal sea brindada con la primera punción lumbar y que las dos terapias siguientes sean brindadas en los días 15 y 33 de haber iniciado el manejo.

BPC 2: Día en el cual realizar la primera punción lumbar en pacientes con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración al SNC

- El GEG consideró que en pacientes que debuten con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, se realice la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al SNC el primer día en que se inicie la prefase con prednisona.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC
<ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con LLA sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para evaluar la infiltración al sistema nervioso central (SNC) y brindar la primera terapia intratecal entre los días uno al siete luego de haber iniciado la prefase con prednisona. Posteriormente, en caso de no encontrar infiltración al SNC, las restantes Terapias Intra Tecaes (TIT) profilácticas se realizarán los días 15 y 33. 2. En pacientes con LLA con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central el primer día en que se inicia la prefase con prednisona.

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?

Conceptos previos y justificación de la pregunta:

El protocolo ALL IC-BFM 2009 comprende tres fases de tratamiento: inducción, consolidación o intensificación, y mantenimiento. La etapa de consolidación en pacientes categorizados como de riesgo intermedio o riesgo alto inicia con un periodo de consolidación temprana o también llamado “protocolo IB” (22).

El protocolo AIEOP-BFM 2000 indica el uso del protocolo IB con régimen estándar en todos los pacientes con riesgo intermedio o alto (20). En contraste, el protocolo ALL IC-BFM 2009 propone comparar el protocolo IB estándar versus un protocolo IB de intensidad aumentada (un régimen quimioterápico más intensivo) (22).

Características del protocolo IB estándar y de intensidad aumentada del protocolo ALL IC-BFM 2009		
Características	Protocolo IB de intensidad estándar	Protocolo IB de intensidad aumentada
Duración	28 días	56 días
Fármacos	Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /día 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /día Citarabina 75 mg/m ² /día Metotrexate intratecal	Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /día 6-Mercaptopurina 60 mg/m ² /día Citarabina 75 mg/m ² /día Metotrexate intratecal Vincristina 1.5 mg/m ² / día L-asparaginasa nativa 5000 U/m ² /día

Debido a que el protocolo ALL IC-BFM 2009 no establece qué protocolo IB usar en pacientes con riesgo intermedio o alto, se decidió plantear una pregunta al respecto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con LLA	Protocolo IB aumentado / Protocolo IB estándar	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de eventos. • Supervivencia global. • Supervivencia libre de enfermedad. • Toxicidad a la terapia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

De esta manera, se encontró tres estudios:

- El ECA de Nachman 1998 (55) comparó ambos regímenes en niños con LLA clasificados como de alto riesgo que presentaron respuesta inicial lenta a la terapia inicial (presencia de blastos mayor a 25% en médula ósea al día siete).
- El ECA de Hasting 2015 (56) comparó ambos regímenes en niños con LLA clasificados como de alto riesgo que presentaron respuesta inicial rápida a la terapia inicial (presencia de blastos de 25% o menos en médula ósea al día siete).
- El estudio observacional de Chang 2008 (57), que comparó ambos regímenes en adultos con LLA.

Debido a que cada uno de los estudios fue realizado en una población diferente, sus resultados no se pudieron meta-analizar.

Resumen de la evidencia:

Población 1: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial lenta:

- Supervivencia libre de eventos:
 - El ECA de Nachman 1998 (n=311) incluyó niños con LLA de alto riesgo con respuesta inicial lenta y halló que los pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una supervivencia libre de eventos a los 5 años mayor que la de los pacientes que fueron tratados con el régimen estándar. (75.0% ± 3.8% versus 55.0% ± 4.5%, p<0.001).
 - Para este ECA, el evento fue definido como la aparición de recaída, muerte durante la remisión o el desarrollo de una segunda neoplasia. El evento más frecuente fue la recaída aislada en médula ósea y se presentó en el 19.4% de los pacientes tratados con el régimen aumentado y en el 27.6% de los tratados con el régimen estándar.
 - Así mismo, se realizó evaluó la supervivencia libre de eventos según el conteo de células blancas en sangre periférica (conteo mayor o igual a 200 000 células blancas/m³) y linaje celular (LLA de tipo celular T o B).
 - Se reportó que en aquellos pacientes con conteo celular mayor o igual a 200 000 células blancas/m³ (n=31) la supervivencia libre de eventos fue mayor en los tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con los tratados con el régimen estándar; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (RR: 2.2, p=0.14).
 - Tanto para los pacientes con LLA de tipo T (n=26) y B (n=183) la supervivencia libre de eventos a los tres años fue mejor en el grupo tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (para pacientes con LLA tipo T: 91.7% ± 8.0% versus 71.4% ± 12.1%, respectivamente, p=0.25; para pacientes con LLA tipo B: 74.7% ± 5.1% versus 52.2% ± 5.9%, respectivamente, p=0.002).
- Supervivencia global:
 - El ECA de Nachman 1998 encontró que los pacientes con respuesta inicial lenta (n=311) que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una mejor supervivencia global a los cinco años en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar (78.4% ± 3.7% versus 66.7% ± 4.2%, p=0.02).

- Toxicidad a la terapia:
 - El ECA de Nachman 1998 encontró que se presentaron más casos de efectos tóxicos a la terapia en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo estándar. La reacción alérgica a la asparaginasa nativa fue la más frecuente en ambos grupos (41.3% versus 2.6%, respectivamente), seguida de los casos de mucositis (24.5% versus 0%, respectivamente) y osteonecrosis (12.9% versus 9.0%, respectivamente). En adición, se reportaron tres defunciones en el grupo de pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado, dos de las cuales fueron producto de la toxicidad de la terapia (un caso por síndrome de distrés respiratorio agudo y uno por toxicidad pulmonar). Por otro lado, en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen estándar se reportaron seis defunciones, pero estas no estuvieron relacionadas con la toxicidad de la terapia.

Población 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápida:

- Supervivencia libre de eventos:
 - El ECA de Hasting 2015 (n=1302) incluyó niños con LLA de alto riesgo con respuesta inicial rápida, y halló que los pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una supervivencia libre de eventos a los 5 años mayor que la de los pacientes que fueron tratados con el régimen estándar. (82.3% ± 1.6% versus 72.7 ± 1.9%, p=0.0003)
 - Para este ECA el evento fue definido como la aparición de muerte durante la inducción, recaída, muerte durante la remisión o el desarrollo de una segunda neoplasia. A pesar de que los autores no presentan las frecuencias de recaídas aislada en médula ósea para cada grupo de tratamiento, se reporta que el 12.0% de todos los pacientes con respuesta inicial rápida tuvieron recaída.
 - Así mismo, se realizaron análisis según el conteo de células blancas en sangre periférica (conteo de entre 50 000 a menos de 200 000 células blancas/m³, y mayor o igual a 200 000 células blancas/m³) y el linaje celular (LLA de tipo celular T o B).
 - En aquellos pacientes con conteo de células blancas de entre 50 a 20 mil células/m³ y con conteo celular marcadamente elevado, la supervivencia libre de eventos a los cinco años fue mayor en el grupo que fue tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos a quienes se les brindó el protocolo IB de régimen estándar. Sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en aquellos pacientes con recuento celular de 50 a 20 mil células/m³ (para pacientes de entre 50 a 20 mil células/m³: 83.5 ± 1.6% versus 73.7 ± 1.9%, respectivamente, p=0.0005; para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: 72.5 ± 5.6 versus 63.2 ± 6.4%, respectivamente, p=0.2542).
 - En los pacientes con LLA de tipo celular T (n=241), se observó que tanto para los pacientes con recuento celular marcadamente elevado (n=68) como para los que no (n=173), la supervivencia libre de eventos fue mayor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos que recibieron el régimen estándar, pero esta diferencia no fue

- estadísticamente significativa (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $81.3\% \pm 7.2\%$ versus $63.1 \pm 8.8\%$, respectivamente, $p=0.1146$; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado: $85.3 \pm 4.3\%$ versus $75.9\% \pm 4.9\%$, respectivamente, $p=0.5347$).
- En los pacientes con LLA de tipo celular B ($n=944$), se observó que la supervivencia libre de eventos fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, siendo esta diferencia significativa en el grupo de pacientes con recuento celular menor de 200 mil células blancas/ m^3 ($n=884$) (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $60.3 \pm 9.0\%$ versus $57.8 \pm 9.7\%$, respectivamente, $p=0.8724$; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado: $83.7\% \pm 1.9\%$ versus $72.4\% \pm 2.3\%$, respectivamente, $p=0.0007$).
 - Supervivencia global:
 - El ECA de Hasting 2015 encontró que los pacientes con respuesta inicial rápida ($n=1302$) tratados con el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron mejor supervivencia global a los cinco años en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar ($89.2\% \pm 1.3\%$ versus $84.3\% \pm 1.5\%$, $p=0.0021$).
 - En aquellos pacientes con conteo de células blancas de entre 50 a 20 mil células/ m^3 y con conteo celular marcadamente elevado, la supervivencia global a los cinco años fue mayor en el grupo que fue tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos a quienes se les brindó el protocolo IB de régimen estándar; sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en aquellos pacientes con recuento celular de entre 50 a 20 mil células/ m^3 (para pacientes de entre 50 a 20 mil células/ m^3 : $89.4\% \pm 1.4\%$ versus $84.8\% \pm 1.6\%$, $p=0.0068$; para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $86.9\% \pm 4.3\%$ versus $79.3\% \pm 5.4\%$, $p=0.1196$).
 - En los pacientes con LLA de tipo celular T ($n=241$), se observó que tanto para los pacientes con recuento celular marcadamente elevado ($n=68$) como para los que no ($n=173$) la supervivencia global a los cinco años fue mayor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos que recibieron el régimen estándar, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $90.6\% \pm 5.3\%$ versus $87.9\% \pm 3.8\%$, $p=0.4424$; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado: $87.9\% \pm 3.8\%$ versus $82.4\% \pm 4.4\%$, $p=0.4424$).
 - En los pacientes con LLA de tipo celular B ($n=944$) se observó que la supervivencia global a los cinco años fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, siendo esta diferencia significativa solo en el grupo de pacientes con recuento celular menor de 200 mil células blancas/ m^3 ($n=884$) (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $81.5\% \pm 7.3\%$ versus $76.7\% \pm 8.5\%$, respectivamente, $p=0.5188$; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado: $90.0\% \pm 1.5\%$ versus $84.7\% \pm 1.9\%$, $p=0.0053$).
 - Supervivencia libre de enfermedad:

- El ECA de Hasting 2015 definió supervivencia libre de enfermedad como el periodo comprendido desde el inicio de la fase de consolidación hasta la aparición del primer evento (recaída en cualquier localización, segunda neoplasia maligna o muerte durante la remisión). Se encontró que los pacientes tratados con el protocolo IB de intensidad aumentada tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con aquellos tratados con el protocolo de régimen estándar y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($82.4\% \pm 1.6\%$ versus $72.7\% \pm 1.9\%$, $p=0.0003$).
- Así mismo, se encontró que tanto para los pacientes con conteo celular menor a $200\,000$ células/ m^3 como para los pacientes con conteo celular marcadamente elevado la supervivencia libre de enfermedad fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar; sin embargo, esta diferencia sólo fue significativa para el grupo de pacientes con conteo menor a $200\,000$ células/ m^3 (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: $72.5\% \pm 5.6\%$ versus $63.2\% \pm 6.4\%$, $p=0.2531$; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado: $83.6\% \pm 1.7\%$ versus $73.7\% \pm 2.0\%$, $p=0.0004$).

Población 3: Adultos con LLA

- Supervivencia libre de eventos:
 - El ECA de Chang 2008 analizó retrospectivamente los resultados de adultos de edades entre 19 a 70 años con LLA ($n=29$) tratados desde 1987 hasta 2003. El estudio encontró que la supervivencia libre de eventos a los cinco años fue menor en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (39% versus 50% $p=0.694$).
 - Así mismo, se reportó que la frecuencia de recaídas fue menor en el grupo tratado con el protocolo IB de régimen aumentada en comparación con el grupo tratado con el régimen estándar (46% versus 44% , respectivamente).
- Supervivencia global:
 - El ECA de Chang 2008 analizó los datos de adultos con LLA ($n=29$) y encontró que la supervivencia global a los cinco años fue menor en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo de régimen estándar. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (61% versus 62% , respectivamente, $p=0.948$).
- Toxicidad a la terapia:
 - El ECA de Chang 2008 encontró que las complicaciones infecciosas y la neuropatía sensorial fueron las más frecuentes en ambos grupos de tratamiento, presentándose la neuropatía sensorial con menor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con los pacientes tratados con el régimen estándar (69% versus 88%). Así mismo, no se reportó ninguna reacción anafiláctica a la asparaginasa.
 - Se reportó una menor cantidad de pacientes que lograron completar el régimen quimioterápico en el grupo tratado con el protocolo de régimen aumentado comparado con el grupo tratado con el protocolo de régimen estándar (38%

versus 63%, respectivamente). Esto se atribuyó principalmente a los eventos de recaída de la enfermedad (cinco pacientes versus tres, respectivamente) y la toxicidad excesiva a la terapia (un paciente versus tres pacientes, respectivamente).

Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

Población 1: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial lenta:

En pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que fueron respondedores lentos, el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- Mejoró la supervivencia libre de eventos en 20.0% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia global en 11.8% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia libre de enfermedad en 9.7%/8 (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Presentó mayor frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo el evento más frecuente la reacción alérgica a la asparaginasa nativa (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**). Sin embargo, la mayoría de los pacientes logró completar la terapia luego del cambio a asparaginasa erwinia o pegilada.
 - Cabe resaltar que se encontró significancia estadística de los beneficios en aquellos pacientes con recuento celular de 50 000 a 200 000 células blancas/m³ y no en aquellos con recuento marcadamente elevado.
 - En nuestro contexto, se reporta gran porcentaje de pacientes que presentan reacciones alérgicas a la asparaginasa nativa por lo que la continuación de la terapia se retrasa, además el estado nutricional de los pacientes peruanos no es la misma a la de los pacientes que participaron en los estudios presentados por lo que el GEG considera que habría mayor frecuencia de toxicidad a la terapia.

Conclusión: El GEG consideró que el protocolo IB de régimen aumentado parece mejorar la sobrevida de pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo. Sin embargo, presenta mayor toxicidad relacionada a la terapia, la cual podría ser más frecuente y ser de mayor severidad en los pacientes peruanos con un deficiente estado de salud general y nutricional, por lo cual el balance entre riesgos y beneficios sería muy estrecho (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N°4**).

Población 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápidos:

En pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que fueron respondedores rápidos, el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- Mejoró la supervivencia libre de eventos en 9.6% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia global en 4.9% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia libre de enfermedad en 9.7% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

- Presentó mayor frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo el evento más frecuente la reacción alérgica a la asparaginasa nativa (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**). Sin embargo, la mayoría de los pacientes logró completar la terapia luego del cambio a asparaginasa erwinia o pegilada.

Conclusión: El GEG consideró que el protocolo IB de régimen aumentado en respondedores rápidos parece mejorar la sobrevida de pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo. Pero de la misma manera que la población anterior se presenta mayor toxicidad relacionada a la terapia, por lo cual el balance entre riesgos y beneficios sería muy estrecho (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N°4**)

Población 3: Adultos con LLA:

En pacientes adultos con LLA el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- No logró mejorar la supervivencia libre de eventos (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
- No logró mejorar la supervivencia global (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
- Se presentó gran frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo los eventos más frecuentes las complicaciones infecciosas y la neuropatía sensorial. Además, pocos pacientes lograron completar la terapia debido a las recaídas y a la toxicidad excesiva. (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
 - En nuestro contexto, los pacientes adultos con leucemia podrían tener un estado nutricional deficiente, por lo cual el riesgo de presentar efectos adversos sería mayor al encontrado en el estudio evaluado.

Conclusión: En pacientes adultos con LLA, el protocolo IB de régimen aumentado no ha mostrado tener beneficios y además presenta mayor riesgo de toxicidad, lo cual podrían presentarse aún con mayor severidad y frecuencia en los pacientes peruanos, por lo cual la intervención tendría más riesgos que beneficios (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N°4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes preferirían no ser sometidos a un régimen aumentado dado el riesgo de presentar toxicidad a la terapia que retrase la culminación del régimen quimioterápico.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA considerarían riesgoso el uso del protocolo IB de régimen aumentado en nuestro contexto.

Factibilidad: El GEG consideró que el uso del protocolo IB de régimen aumentado presenta dificultades, ya que involucraría más sesiones de tratamiento con el paciente, lo cual resultará difícil en algunos establecimientos con escasa disponibilidad de espacios y profesionales.

Uso de recursos: El GEG consideró que la implementación del protocolo IB de régimen aumentado involucraría un mayor uso de recursos por la mayor cantidad de quimioterápicos (especialmente asparaginasa), y a la mayor necesidad de cambiar de tipo de asparaginasa por las reacciones alérgicas que se presentarán. Además, se necesitarían habilitar camas de hospitalización para la administración de la terapia y para el manejo de las complicaciones.

Dirección y fuerza de la recomendación:

Población 1 y 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápida o lenta:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el balance de beneficios y riesgos no está claro (pudiendo tener más riesgos que beneficios), y que de realizarse el régimen aumentado causaría mayores gastos y retrasaría la culminación del tratamiento, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo IB de régimen estándar para el tratamiento de niños con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que existían dudas sobre la validez de los resultados (solo se encontraron dos ECA, cuya certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Población 3: Adultos con LLA

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que habría mayor riesgo de presentarse toxicidad a la terapia y ningún beneficio en la sobrevida, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo IB de régimen estándar para el tratamiento de adultos con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que existían dudas sobre la validez de los resultados (solo se encontró un estudio observacional, cuya certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja); Sin embargo, dado que no se cuentan con beneficios claros de implementar un régimen intensivo, se consideró que esto implicaría el uso injustificado de recursos y podría generar mayores gastos para el manejo de las complicaciones, por lo cual se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes de 1 a 14 años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, sugerimos utilizar el protocolo IB de intensidad estándar en vez del protocolo IB de intensidad aumentada. Recomendación a favor condicional Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>2. En pacientes de 15 a más años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, recomendamos utilizar el protocolo IB de régimen estándar en vez del protocolo de régimen aumentado. Recomendación a favor fuerte Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

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?

Conceptos previos y justificación de la pregunta:

El protocolo de manejo de ALL IC-BFM 2002 (21) establece administrar 5000 mg/m²/día de metotrexato a los pacientes con riesgo intermedio (tanto LLA de linaje T como de linaje B). Sin embargo, el protocolo ALL IC-BFM 2009 tiene entre sus objetivos determinar la mejor dosis de metotrexato para pacientes con riesgo intermedio de linaje B, por lo cual divide a estos pacientes de manera aleatoria en dos grupos: un grupo que recibe 2000 mg/m²/día y otro que recibe 5000 mg/m²/día de metotrexato.

Debido a que el protocolo IC-BFM 2009 no define la dosis de metotrexato a brindar a pacientes con LLA con riesgo intermedio de linaje B, se decidió formular una pregunta con la finalidad de establecer la dosis a usar.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes con LLA de riesgo intermedio de linaje B	Distintas dosis de metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Efectos adversos

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

No se encontraron estudios que hayan comparado distintas dosis de metotrexato para el manejo de LLA. Por ello, el GEG decidió emitir un punto de buena práctica clínica, el cual será revisado cuando el ECA IC-BFM 2009 publique sus resultados con respecto a la dosis de metotrexato.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Una cohorte colombiana de 119 pacientes con LLA utilizó el protocolo ALL IC-BFM 2009 con una dosis de metotrexato de 2000 mg/m²/día en pacientes con LLA de linaje B y T de riesgo estándar e intermedio y en algunos casos se brindó metotrexato a dosis de 5000 mg/m²/día solo para pacientes con LLA de linaje T de riesgo estándar o intermedio. En general, reportaron que la supervivencia global y libre de eventos fue de 79.9% y 73.3%, respectivamente. En contraste, el GEG consideró que se debe alcanzar la dosis terapéutica de metotrexato en sangre, la cual podría no alcanzarse en nuestro contexto. Esto debido, por ejemplo, a variantes genéticas que podrían afectar el transporte de metotrexato como fue evidenciado en un grupo de niños españoles con LLA de linaje B, población con la que podríamos compartir rasgos genéticos comunes (58). A lo anterior

se suma la experiencia con la que se cuenta en nuestro contexto con el uso de dosis altas de metotrexato por lo que el GEG consideró utilizar una dosis de 5000 mg/m² de metotrexato en pacientes con LLA de linaje B de riesgo intermedio.

- La toxicidad del metotrexato es dependiente de la dosis, por lo que los pacientes que reciben dosis elevadas de metotrexato tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos graves, como la neumonitis, hepatotoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad, entre otros, que pueden conllevar a la muerte (a). El monitoreo de concentraciones plasmáticas de metotrexato es una herramienta predictiva de toxicidad que ayuda a identificar pacientes de riesgo, establecer medidas correctoras, y consecuentemente la reducción de la incidencia de efectos adversos graves (b), por lo cual se encuentra contemplado en protocolos de manejo de LLA (c). Además, se consideró también sería útil para el monitoreo de concentraciones óptimas de Metotrexato. Es por este motivo que el GEG decidió emitir un punto de BPC considerando que es necesario el monitoreo de concentraciones plasmáticas de metotrexato en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo dosis elevadas del fármaco, acorde a los lineamientos del protocolo ALL-IC-BFM 2009. Además de considerar importante asegurar una hidratación adecuada con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad por este fármaco (59).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de BPC
<ol style="list-style-type: none"> 1. En pacientes con LLA de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, administrar 5000 mg/m² de metotrexato. 2. En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.

- a. Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2016;9: 159-66.
- b. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1994;12(8):1667-72.
- c. Schrappe M ea. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for thE Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2010 [Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf]
- d. Asociación española de hematología y hemoterapia. Programa Español para el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA): Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica BCR/ABL negativa en adultos: LAL-2019. 2019

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

Conceptos previos y justificación:

El cromosoma Filadelfia (Ph), es una mutación genética de translocación t (9,22) (q34, q11) que puede aparecer en pacientes con LLA, principalmente en adultos. Esta mutación se ha asociado con mayor riesgo de recaídas, pobre supervivencia y peor pronóstico (60). En los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), se ha propuesto que los Inhibidores de Tirosina-Cinasa (TKI) pueden ser útiles para detener la proliferación de células leucémicas al interferir con activación que se produce en receptores tipo tirosina-cinasa (61, 62).

El protocolo que se ha decidido usar en esta GPC para el manejo de niños y AYA (ALL IC-BFM 2009) no incluye indicaciones específicas sobre el uso de TKI, por lo cual se consideró realizar una pregunta al respecto. En adición, en el seguro social se cuenta con el TKI imatinib, por lo que se realizará la evaluación para dicho fármaco.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con LLA	Brindar TKI / No brindar TKI	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Supervivencia libre de enfermedad • Calidad de vida • Efectos adversos

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de ECA (**Anexo N° 2**).

Se encontró un solo ECA sin cegamiento, el European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive ALL (EsPhALL) (63), realizado en pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA Ph+ que recibieron quimioterapia estándar, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo en el cual se adicionó el TKI imatinib en las fases post-inducción y un grupo en el cual no se adicionó imatinib en las fases post-inducción (63). Dicho estudio presentó como único desenlace la supervivencia libre de enfermedad a 4 años.

Resumen de la evidencia:

- Supervivencia Libre de enfermedad a 4 años:
 - El ECA de EsPhALL presentó un análisis “intention to treat” y un análisis “as treated”:
 - **Análisis “intention to treat”:** se encontró que el grupo que recibió imatinib más quimioterapia estándar tuvo similar incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (72.9%, IC 95%: 56.1%–

84.1%) en comparación con el grupo que no recibió imatinib (61.7%, IC 95%: 45.0%–74.7%) y dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.24$).

- **Análisis “as treated”:** se encontró que el grupo que recibió imatinib más quimioterapia estándar tuvo mayor incidencia de supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (75.2%, IC 95%: 61.0%–84.1%) en comparación con el grupo que no recibió imatinib (55.9%, IC 95%: 36.1%–71.7%) y dicha diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.06$).

Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- En el análisis “intention to treat”: el grupo que recibió imatinib presentó similar supervivencia libre de enfermedad a los 4 años en comparación con el grupo que no recibió imatinib (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- En el análisis “as treated”: el grupo que recibió imatinib presentó mayor supervivencia libre de enfermedad a los 4 años en comparación con el grupo que no recibió imatinib (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

Conclusión: El tratamiento con imatinib parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años (certeza de la evidencia: **muy baja**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que el desenlace priorizados para esta pregunta sería relevante para los pacientes. Sin embargo, acotó que no se cuentan con otros desenlaces útiles como supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos asociados al imatinib.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes preferirían recibir un tratamiento con el beneficio potencial de mejorar la supervivencia libre de eventos.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA, pues éstos ya suelen indicar imatinib a los pacientes con Ph+.

Factibilidad: El GEG consideró que la intervención resulta factible, puesto que se cuenta con el medicamento, y se suele brindar imatinib a los pacientes Ph+.

Uso de recursos: El GEG consideró que, puesto que en nuestro contexto se suele brindar imatinib a los pacientes Ph+, esta intervención no incurriría en mayores gastos con respecto al manejo actual.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG consideró que el análisis “intention to treat” es un mejor aproximado a lo que ocurriría en un escenario no controlado, mientras que el análisis “as treated” mostraría los resultados que se obtendrían con una administración rigurosa del imatinib. En base a ello si bien en el análisis “intention to treat” no se encontró diferencia significativa entre la sobrevida libre de eventos entre los que recibieron y no recibieron imatinib, la diferencia de 11.2% en dicho desenlace fue considerado clínicamente importante. En adición, en el análisis “as treated” esta diferencia fue mayor. Por lo anterior, el GEG consideró que brindar imatinib tendría beneficio en aumentar la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años, por lo que se

decidió formular una recomendación **a favor** del uso de imatinib en niños desde la confirmación de la presencia de Ph+.

- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia evaluada no era robusta (pues solo se encontró un ECA, la certeza de la evidencia fue muy baja, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis “intention to treat”, y no se evaluaron efectos adversos). Sin embargo, el beneficio potencial de aumentar la supervivencia libre de enfermedad fue considerado muy importante en este grupo de pacientes en los que el pronóstico es menos favorable en comparación con aquellos sin cromosoma Filadelfia positivo. En adición, las cohortes de los distintos protocolos de manejo quimioterapéutico en este grupo de pacientes respaldan las conclusiones del ECA evaluado (62, 64). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Sobre la dosis de imatinib a administrar en pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, si bien el ECA evaluado usaba dosis de 260–570 mg/m²/día, el GEG consideró utilizar la dosis de 340 mg/m²/día vía oral por ser la dosis que usualmente se administra en nuestro contexto.
- Sobre la dosis de imatinib a administrar en pacientes de 18 a más años con LLA Ph+, el GEG consideró tomar en cuenta los resultados de los estudios recolectados por la revisión sistemática realizada por la GPC de Colombia 2017(32). Esta revisión encontró seis ensayos clínicos de fase I y fase II, los cuales sugieren que los TKI serían útiles en el manejo de adultos con LLA. Por ello, se decidió formular un punto de BPC a favor del uso de imatinib en adultos, a una dosis sugerida en un intervalo de 600 a 800 mg/día vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, recomendamos administrar el TKI Imatinib desde la confirmación de la presencia de Ph+.</p> <p>Recomendación a favor fuerte Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
Puntos de BPC
<p>1. En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 340 mg/m²/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.</p> <p>2. En pacientes de 18 a más años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 600 a 800 mg/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.</p>

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?

Conceptos previos y justificación:

El trasplante alogénico en pacientes con LLA corresponde a una alternativa eficaz de tratamiento, que está indicado en los paciente considerados como alto riesgo o sean refractarios a la quimioterapia (65).

Para realizar un trasplante alogénico es necesario realizar la búsqueda de un donante. Algunas guías de práctica clínica internacionales han establecido que, en primera instancia, se debe considerar para el trasplante un donante emparentado idéntico (66, 67); sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes que necesitan trasplante no cuentan con un donador emparentado idéntico disponible, por lo que un donador no emparentado sería la siguiente elección en estos pacientes (68).

Durante los últimos años, ha surgido una nueva modalidad de trasplante, el haploidéntico, principalmente por la necesidad de realizar el trasplante de médula ósea en pacientes que no contaban ni con un donador emparentado idéntico ni con un no emparentado, lo que conllevaba a la demora en la realización del procedimiento médico y por consiguiente un mayor riesgo a recaídas (69).

En la actualidad, si bien se ha establecido una superioridad entre el trasplante emparentado idéntico frente al haploidéntico (70), existe controversia cuando se compara el trasplante haploidéntico con el de donador no emparentado (MUD); por este motivo, se plantea la presente pregunta clínica.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

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

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). No se encontró ninguna RS que abordara la población de pacientes con LLA, sin embargo, se seleccionó una RS citada por otras fuentes que abordó a una población de cánceres hematológicos donde se incluía pacientes con leucemia aguda.

- La RS de Yang 2019 (71) incluyó 24 estudios observacionales de tipo cohorte que compararon el trasplante haploidentico con el trasplante donante compatible en la población de pacientes con algún cáncer hematológico con indicación de trasplante de médula ósea. Así mismo, realizó un análisis en el subgrupo de leucemias agudas incluyendo sólo 11 de los 24 estudios.

Debido a que la búsqueda de la RS seleccionada fue realizada hasta junio del 2017, se consideró necesario la actualización de la misma, por lo que se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**). De esta manera se encontraron tres estudios observacionales que compararon el trasplante haploidentico vs el no emparentado en pacientes con algún tipo de leucemia aguda:

- El estudio de Gao 2015 (72) comparó los resultados en incidencia de recaídas, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad sin recaída y supervivencia global entre los tipos de trasplantes haploidentico y donador no relacionado en pacientes que han sido diagnosticados con LLA Ph +.
- El estudio de Han 2017 (73) comparó los trasplantes MUD y haploidentico en pacientes con LLA entre 16 a 60 años que se encontraban en primera remisión completa.
- El estudio de Slade 2017 (74) realizó un estudio de cohorte donde se comparó el trasplante haploidentico con el MUD en una población de pacientes con AML en remisión completa.

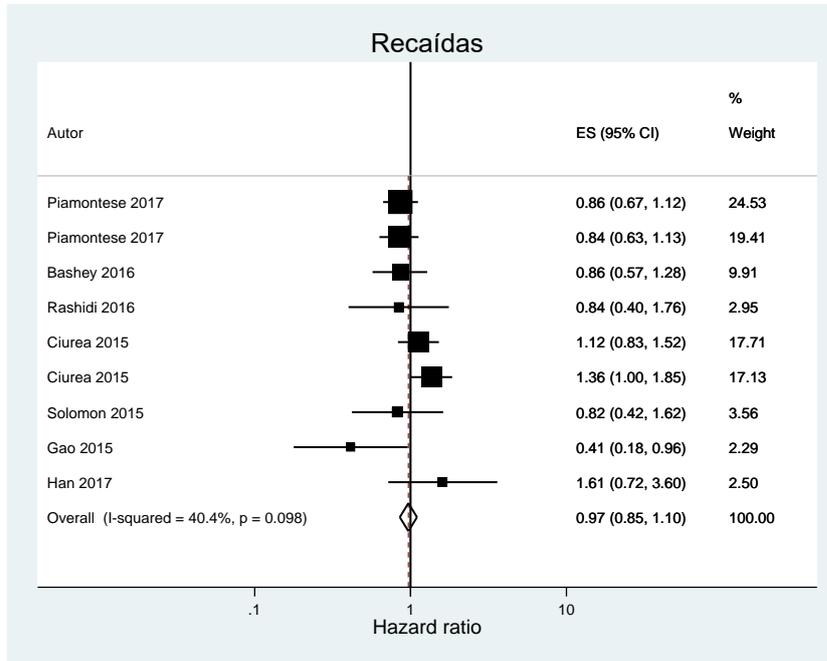
Debido a que los estudios tenían características similares y abordaban una población de algún tipo de leucemia aguda, se decidió realizar un metaanálisis considerando solo aquellos estudios que tuvieran la comparación entre el trasplante MUD y el haploidentico, que tengan un estimado bajo la medida de efecto de Hazard ratio (HR), y hayan evaluado los outcomes priorizados. De esta manera se incluyeron 8 de los 15 estudios.

Resumen de la evidencia

Para el metaanálisis se utilizaron 8 estudios de cohorte (70, 72-78) (**Anexo N°2**), a continuación, se presenta los resultados para cada desenlace priorizado.

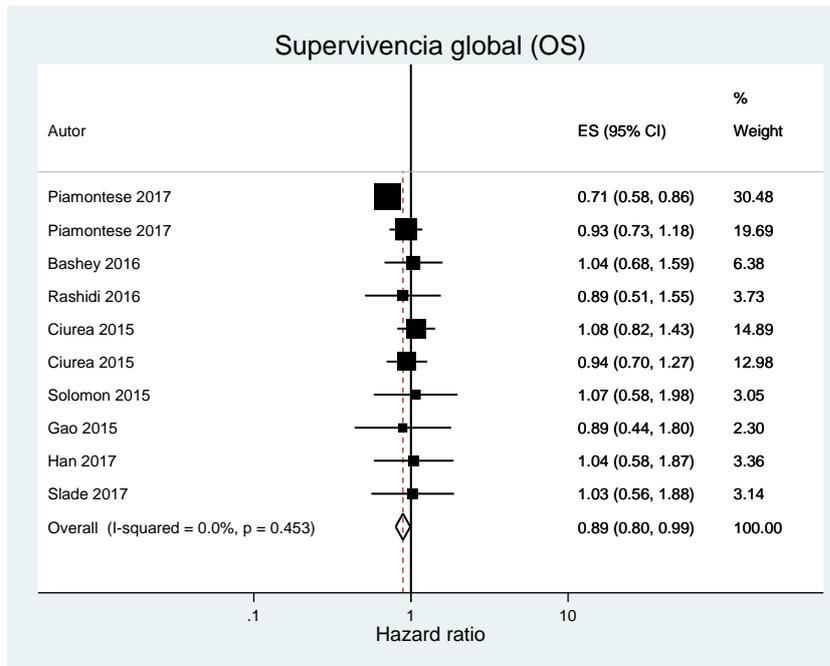
- Recaídas:
 - Se realizó un metaanálisis (MA) que resumió 7 cohortes (70, 72, 73, 75-78), donde 789 participantes recibieron trasplante haploidentico y 5650 MUD. No hallándose diferencia significativa entre los grupos (HR 0.97, IC95% 0.85 - 1.10), como se muestra a continuación:

Figura 1. Recaídas en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



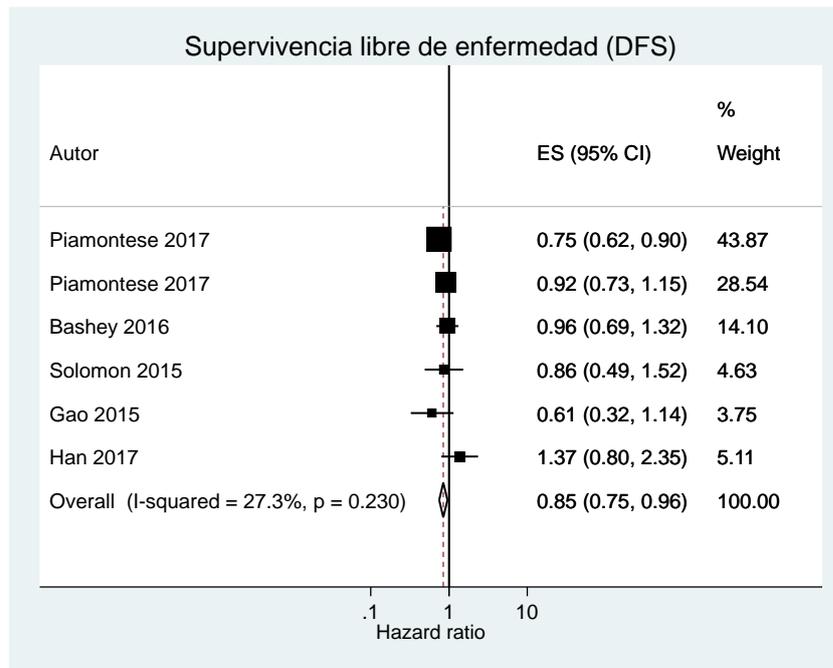
- Supervivencia global:
 - Se realizó un MA que resumió 8 estudios de cohorte (70, 72-78), incluyéndose 901 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y 5694 MUD. Hallándose diferencia significativa a favor del MUD (HR 0.89, IC95% 0.80 – 0.99). Se muestra a continuación:

Figura 2. Supervivencia global en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



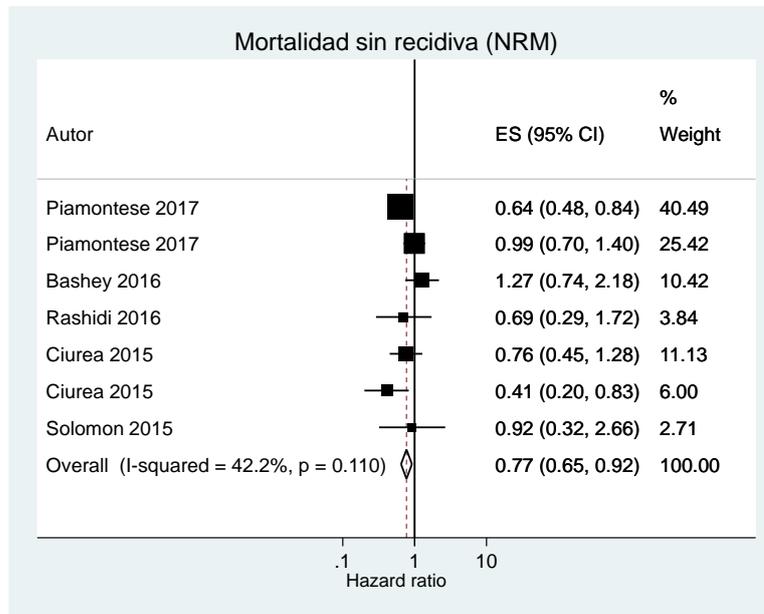
- Supervivencia libre de enfermedad:
 - Para este desenlace se realizó un MA tomando en cuenta 5 estudios de cohorte (70, 72, 73, 75, 76), que incluyeron en total 545 y 3580 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y MUD, respectivamente. Encontrándose una diferencia significativa a favor del MUD (HR 0.85, IC95% 0.75 – 0.96). A continuación, se presenta los resultados:

Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Mortalidad sin recaída:
 - Se realizó un MA con 5 cohortes (70, 75-78), incluyendo 615 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y 5538 MUD. Se halló una diferencia significativa a favor del trasplante haploidéntico (HR: 0.77, IC95% 0.65 – 0.92), como se muestra a continuación:

Figura 4. Mortalidad sin recidiva en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Enfermedad de injerto contra huésped agudo (aGVHD):
 - Para este desenlace se realizó un MA subdividiéndose según estadíos de la aGVHD, incluyéndose sólo 3 estudios para cada estadio (70, 77, 78), con un total de 299 y 2168 participantes que recibieron trasplante haploidéntico y MUD, respectivamente. Se encontró una diferencia significativa a favor del trasplante haploidéntico tanto para el estadio de aGVHD II-IV (HR: 0.65, IC95% 0.53 – 0.81) y III-IV (HR 0.67, IC95% 0.46 – 0.96). A continuación, se muestra los resultados obtenidos:

Figura 5a. aGVHD II-IV en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)

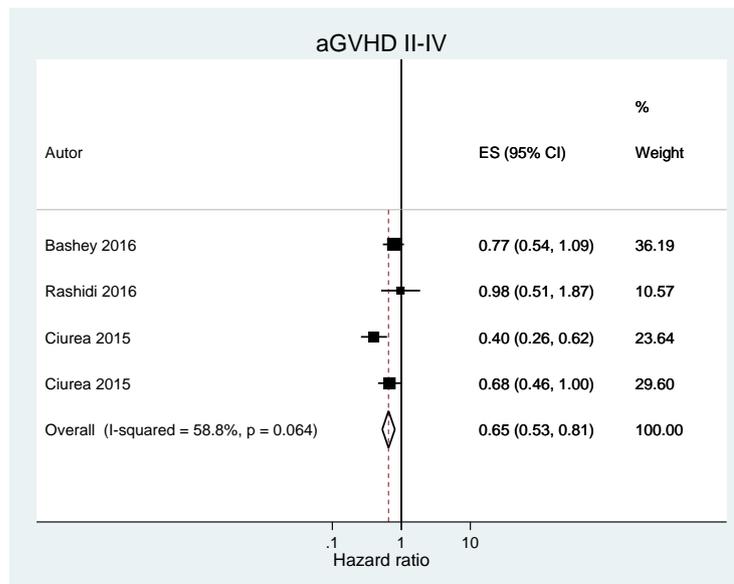
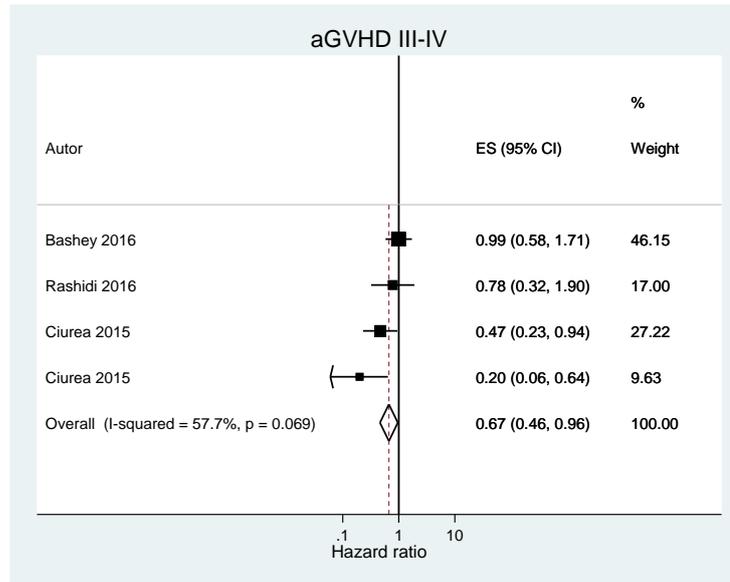
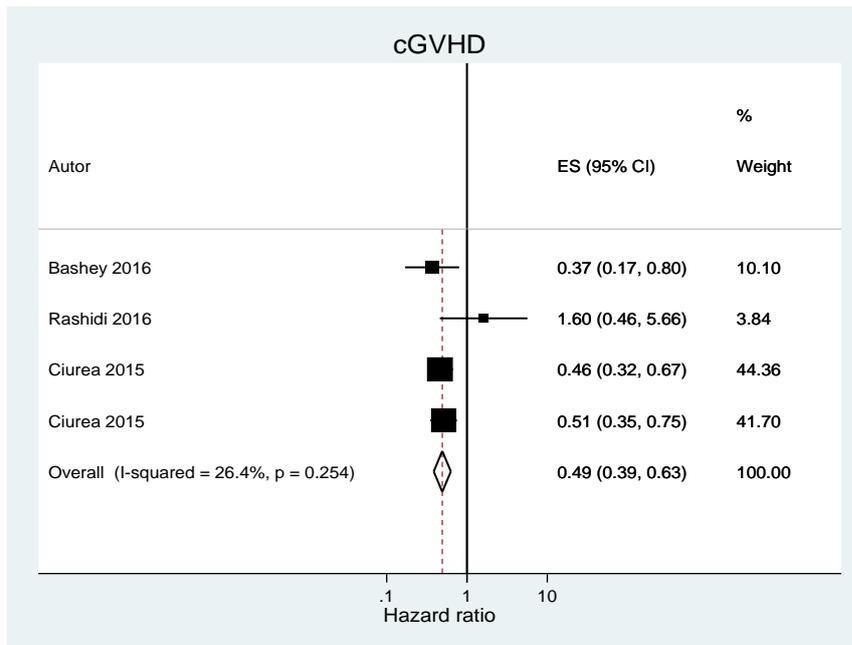


Figura 5b. aGVHD III-IV en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Enfermedad de injerto contra huésped crónico (cGVHD):
 - Se realizó un MA que resumió 3 estudios de cohorte (70, 77, 78) que incluyeron en total 299 y 2168 pacientes que recibieron trasplante haploidentico y MUD, respectivamente. Se halló una diferencia significativa a favor del trasplante haploidentico (HR 0.49, IC95% 0.39 – 0.63). A continuación, se muestra los resultados obtenidos:

Figura 6. cGVHD en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- El metaanálisis reportó que aquellos que se les realizó trasplante haploidéntico tuvieron una menor mortalidad sin recidiva comparado con aquellos que recibieron trasplante de donador no emparentado (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Se encontró que existe un menor riesgo de cualquier estadio de enfermedad injerto huésped en aquellos que recibieron trasplante haploidéntico comparado con lo que recibieron trasplante de donador no emparentado (certeza de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Así mismo, se reportó que los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico tuvieron una menor supervivencia global y libre de enfermedad que los de trasplante no emparentado (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes. Sin embargo, se acotó que se debe tomar en cuenta que los desenlaces más prioritarios son el de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Así mismo, el GEG considera que no se evaluaron ciertos desenlaces que podrían ser útiles como la toxicidad y la calidad de vida.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes considerarían principalmente los desenlaces de supervivencia tanto global como libre de enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los médicos que realizan estos procedimientos debido a que el trasplante haploidéntico podría realizarse con menos demora que el trasplante alogénico no emparentado, lo que disminuiría el riesgo de recaer a la espera del trasplante.

Factibilidad: El panel de expertos considera que es factible la realización del trasplante haploidéntico debido a que se cuenta con los insumos necesarios para el acondicionamiento pre y post trasplante.

Uso de recursos: Debido a que el trasplante no emparentado no es realizado en el país, por lo que el paciente es enviado al extranjero tanto para la toma de muestra de HLA de alta definición y la realización del trasplante mismo, y en la institución se cuenta con los insumos necesarios para la realización del trasplante haploidéntico; el GEG consideró que existiría ahorros moderados con la intervención.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el trasplante haploidéntico parece ser inferior en algunos desenlaces críticos (OS y DFS) y superior en otros desenlaces menos críticos (NRM, aGVHD y cGVHD) al MUD, y que el haploidéntico es una modalidad de trasplante que puede ser realizado dentro de la institución y que genera menores gastos comparados con el MUD. Se decidió formular una recomendación **a favor** de cualquiera de ambos tipos de trasplantes, de no contarse con un donador emparentado idéntico.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia evaluada no era lo suficientemente robusta (certeza de evidencia entre baja y muy baja, y población indirecta). Sin embargo, los resultados evidenciaban ciertos beneficios del trasplante haploidéntico frente al MUD, que ha sido corroborado en otros estudios de pacientes

con cánceres hematológicos (71). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Se han reportado estudios que evidencian que no existe diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre el acondicionamiento mieloablativo y el de intensidad reducida en los pacientes con LLA (79). Sin embargo, el GEG considera que podría existir mayor toxicidad terapéutica con el uso del acondicionamiento mieloablativo comparado con el de intensidad reducida. Por lo que para la indicación de un tipo de acondicionamiento sobre otro dependerá de la valoración médica del estado del paciente.
- El GEG consideró que debido a que dentro de las técnicas de depleción de células T, la profilaxis con ciclofosfamida ha sido la más usada en los estudios incluidos en el metaanálisis, y es la técnica de depleción disponible dentro de la realidad de EsSalud. En ese sentido, se indica utilizar un ciclo de ciclofosfamida 50mg/kg por día en el periodo de dos días, según indicaciones internacionales (80).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, sugerimos brindar trasplante alogénico haploidéntico o no emparentado teniendo en cuenta la condición clínica, el balance de riesgo y beneficios para cada paciente, y la disponibilidad de recursos logísticos.</p> <p>Recomendación condicional a favor de cualquiera de las intervenciones Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
Puntos de BPC
<p>1. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, el esquema de acondicionamiento previo al trasplante (mieloablativo o de intensidad reducida) dependerá de la condición clínica del paciente y el criterio del médico tratante.</p> <p>2. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, brindar ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día durante dos días para la depleción de células T posterior al trasplante.</p>

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la

presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la Guía de Práctica Clínica

Los indicadores de evaluación y monitoreo de la GPC serán los siguientes:

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Elección del protocolo de manejo: estratificación de riesgo	Proporción de pacientes con LLA a quienes se les realiza evaluación de la EMR en los días 15, 33 y 78	Pacientes con LLA a quienes se les realiza evaluación de la EMR en los días 15, 33 y 78	Total de pacientes con LLA a quienes se les brinda manejo con el protocolo ALL IC-BFM 2009 y que sobreviven al menos hasta el día 78	≥ 90%
Elección del protocolo de manejo: eficacia del protocolo	Proporción de pacientes con LLA que consiguen remisión completa a partir del día 33	Pacientes con LLA que consiguen remisión completa a partir del día 33	Total de pacientes con LLA a quienes se les brinda manejo con el protocolo ALL IC-BFM 2009 y que sobreviven al menos hasta el día 33	≥ 80%
Elección del protocolo de manejo: disponibilidad de medicamentos	Tiempo de diferimiento en la administración de los quimioterápicos requeridos en los protocolos de manejo propuestos según grupo etario	Días de diferimiento en la administración de los quimioterápicos requeridos en los protocolos de manejo propuestos según grupo etario	No aplica	0 días
Manejo: Trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea	Tiempo de diferimiento para la realización de algún tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea en pacientes con indicación de dicha terapia	Días de diferimiento para la realización de algún tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea desde que culmina el acondicionamiento previo al trasplante	No aplica	0 – 15 días

VIII. Referencias

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017. 2017.
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
3. Redaelli A, Laskin B, Stephens J, Botteman M, Pashos C. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European journal of cancer care*. 2005;14(1):53-62.
4. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico (Lima). Del 03 al 09 de agosto del 2014. Volumen 23-Semana epidemiológica N° 32 [Internet]. Lima: MINSa; 2014. Disponible en <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>.
5. Santillan GAH, Zapata RE, Zuloeta JS. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011;4(2):99-102.
6. TELLO-VERA S, COLCHADO-AGUILAR J, CARPIO-VÁSQUEZ W, RODRÍGUEZ-GUEORGUIEV N, DÍAZ-VÉLEZ C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología*. 2018;30(1):2-9.
7. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
8. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
12. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
13. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
14. Chiaretti S, Jabbour E, Hoelzer D. "Society of Hematologic Oncology (SOHO) State of the Art Updates and Next Questions"-Treatment of ALL. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(5):301-10.
15. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
16. National Cancer Institute [Internet]. NIH: USA [citado 12 marzo 2019] NCI Dictionary of Cancer Terms [Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bone-marrow-transplant>].

17. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-52.
18. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1663-9.
19. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011;118(8):2077-84.
20. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-14.
21. 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.
22. Schrappe M ea. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2010 [Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf].
23. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265.
24. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, Ratei R, Silvestri D, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5168-74.
25. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(7):e170580.
26. Van der Velden V, Panzer-Grümayer E, Cazzaniga G, Flohr T, Sutton R, Schrauder A, et al. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia*. 2007;21(4):706.
27. Conter V, Schrauder A, Gadner H, Valsecchi MG, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Impact of Minimal Residual Disease (MRD) on Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to WBC Count, Age and TEL/AML1 Status at Diagnosis. Results of the AIEOP-BFM ALL 2000 Study. *Am Soc Hematology*; 2007.
28. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:7-12.
29. Schafer ES, Hunger SP. Optimal therapy for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011;8(7):417.
30. Curran E, Stock W. How I treat: acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults (AYAs). *Blood*. 2015;blood-2014-11-551481.
31. 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.
32. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. In: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, editor. Bogotá, Colombia: MINSALUD; 2017.

33. Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. *International journal of hematologic oncology*. 2018;7(1):IJH02-IJH.
34. Shin D-Y, Kim I, Kim K-H, Choi Y, Beom SH, Yang Y, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: a single institution's experience. *The Korean journal of internal medicine*. 2011;26(3):328-39.
35. Taylor PR, Reid MM, Bown N, Hamilton PJ, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood*. 1992;80(7):1813-7.
36. Gökbüget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):573-9.
37. Lamanna N, Heffner LT, Kalaycio M, Schiller G, Coutre S, Moore J, et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia: do the specifics of the regimen matter?: Results from a prospective randomized trial. *Cancer*. 2013;119(6):1186-94.
38. Gökbüget N, Hoelzer D, editors. *Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Seminars in hematology*; 2009: Elsevier.
39. Ribera J-M, Morgades M, Ciudad J, Montesinos P, Barba P, García-Cadenas I, et al. Post-Remission Treatment with Chemotherapy or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHSCT) in Adult Patients with High-Risk (HR) Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-neg) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to Their Minimal Residual Disease (MRD). Final Results of the Pethema ALL-HR-11 Trial. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2019.
40. Asociación española de hematología y hemoterapia. Programa Español para el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA): Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica BCR/ABL negativa en adultos: LAL-2019. 2019.
41. Spath-Schwalbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. Experience in a single center over a 10-year period. *Annals of hematology*. 1994;69(6):291-6.
42. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2007;78(2):102-10.
43. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92(5):1556-64.
44. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *British journal of haematology*. 2013;163(4):458-64.
45. Offidani M, Corvatta L, Centurioni R, Leoni F, Malerba L, Mele A, et al. High-dose daunorubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*. 2003;4(1):47-53.
46. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, Estey EH, Berran M, Preti A, et al. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *British journal of haematology*. 1994;88(1):94-100.
47. Asociación española de hematología y hemoterapia. Programa Español para el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA): Protocolo para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Ph negativo en pacientes de edad avanzada (>55 años): LAL 07-OLD. 2013.
48. Ribera J-M, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute

- lymphoblastic leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia research*. 2016;41:12-20.
49. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Northrup V, et al. Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(35):5986.
 50. te Loo DMW, Kamps WA, van der Does-van den Berg A, van Wering ER, de Graaf SS. Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia: experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(15):2332-6.
 51. Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Toyoda Y, Okimoto Y, et al. Delay of the diagnostic lumbar puncture and intrathecal chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia who undergo routine corticosteroid testing: Tokyo Children's Cancer Study Group study L89-12. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(13):3182-7.
 52. Castillo L, Janic D, Jazbec APDJ, Kaiserova E, Konja J, Kovacs G, et al. ALL IC-BFM 2009.
 53. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, et al. The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study. *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(1):23-30.
 54. Liu H-C, Yeh T-C, Hou J-Y, Chen K-H, Huang T-H, Chang C-Y, et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1825-9.
 55. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1663-71.
 56. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, et al. 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. *British journal of haematology*. 2015;168(4):533-46.
 57. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, Longo WL, Williams EC, Lionberger J, et al. Augmented and standard Berlin–Frankfurt–Münster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(12):2298-307.
 58. Iparraguirre L, Gutierrez-Camino A, Umerez M, Martin-Guerrero I, Astigarraga I, Navajas A, et al. MiR-pharmacogenetics of methotrexate in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenetics and genomics*. 2016;26(11):517-25.
 59. Vaishnavi K, Bansal D, Trehan A, Jain R, Attri SV. Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin. *Pediatric blood & cancer*. 2018:e27241.
 60. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *New England journal of medicine*. 2014;371(11):1005-15.
 61. Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors–associated cardiovascular toxicities. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:6227.
 62. Schultz K, Aledo A, Bowman W, Slayton W, Sather H, Devidas M. Improved early event free survival (EFS) with tolerable toxicity in children with philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with intensive imatinib mesylate with

- dose-intensive multiagent chemotherapy: Children's Oncology Group (COG) Study AALL0031. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27:5175-81.
63. 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.
 64. Lou Y, Ma Y, Li C, Suo S, Tong H, Qian W, et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers of medicine*. 2017;11(2):229-38.
 65. Wheeler KA, Richards SM, Bailey CC, Gibson B, Hann IM, Hill FGH, et al. Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood*. 2000;96(7):2412-8.
 66. Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Services AH, editor. Canada: Alberta Health Services; 2016.
 67. Bredeson C VN, Walker I, Kuruvilla J, Kouroukis C, Stem Cell Transplant Steering Committee,. Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Program in Evidence-Based Care CCO, editor. Canada: Cancer Care Ontario; 2016.
 68. Ciurea SO, Bittencourt MCB, Milton DR, Cao K, Kongtim P, Rondon G, et al. Is a matched unrelated donor search needed for all allogeneic transplant candidates? *Blood Adv*. 2018;2(17):2254-61.
 69. Aversa F, Berneman ZN, Locatelli F, Martelli MF, Reisner Y, Tabilio A, et al. Fourth international workshop on haploidentical transplants, Naples, Italy, July 8–10, 2004. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2004;33(3):159-75.
 70. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):125-33.
 71. 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. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(1):99-122.
 72. 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. *Journal of hematology & oncology*. 2015;8:90.
 73. 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. *British journal of haematology*. 2017;179(1):120-30.
 74. Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Romee R. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1736-43.
 75. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Arcese W, Kyrzcz-Krzemien S, Santarone S, et al. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated

- haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):24.
76. Solomon SR, Sizemore CA, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, et al. Impact of Donor Type on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(10):1816-22.
77. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Cashen AF, et al. Comparison of Outcomes after Peripheral Blood Haploidentical versus Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-Center Review. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(9):1696-701.
78. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitali OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033-40.
79. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian N, Sze-Wei EY, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem cells and development*. 2014;23(21):2535-52.
80. Champlin RE, Passweg JR, Zhang M-J, Rowlings PA, Pelz CJ, Atkinson KA, et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood*. 2000;95(12):3996-4003.