



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

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

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 Alonso 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 de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

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

Franko García Solorzano

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

Nicole Villagaray Pacheco

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

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

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

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	FINALIDAD.....	5
II.	OBJETIVOS.....	5
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	5
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.....	5
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	6
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	6
	a. ELECCIÓN DEL PROTOCOLO DE MANEJO.....	6
	Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?.....	6
	Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?.....	8
	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?.....	9
	b. EVALUACIÓN PREVIA AL MANEJO QUIMIOTERÁPICO.....	10
	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?.....	10
	c. MANEJO DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN TEMPRANA.....	10
	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?... 10	10
	d. MANEJO DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN.....	11
	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?.....	11
	e. MANEJO DE PACIENTES CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO.....	11
	Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?.....	11
	f. MANEJO MEDIANTE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	11
	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?.....	12
	g. FLUJOGRAMAS DE MANEJO.....	12
VII.	ANEXOS.....	16
	Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.....	16
	Anexo N° 2: Desarrollo metodológico.....	21
VIII.	REFERENCIAS.....	29

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

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en EsSalud.

II. OBJETIVOS

- Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el manejo inicial de personas con Leucemia Linfoblástica Aguda.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Población objetivo

- 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.

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, químicos farmacéuticos, 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. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- a. Nombre y código de CIE-10
 - Leucemia linfoblástica aguda (C91.0)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

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.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

RECOMENDACIONES Y PUNTOS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS EN EL MANEJO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

a. ELECCIÓN DEL PROTOCOLO DE MANEJO

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

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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%

- En niños (1 a 14 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.

- 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.
<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.</p> <p>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?

Recomendación:

- 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

Certeza de la evidencia: Muy Baja ($\oplus\ominus\ominus\ominus$)

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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).
- En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.
- 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).

- 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?

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- En adultos (36 a 60 años) con LLA, respecto a la evaluación de la EMR:
 - 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

- Evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.
- En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea del protocolo PETHEMA LAL - 2019.

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.

- En adultos mayores (61 años a más) con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterapéutico, 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.

b. 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?

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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.

c. 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?

Recomendación:

- 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

Calidad de la evidencia: 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

Calidad de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

d. 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?

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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.

e. 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?

Recomendación:

- 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

Calidad de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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.

f. 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?

Recomendación:

- 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.

Recomendación condicional a favor de cualquiera de las intervenciones

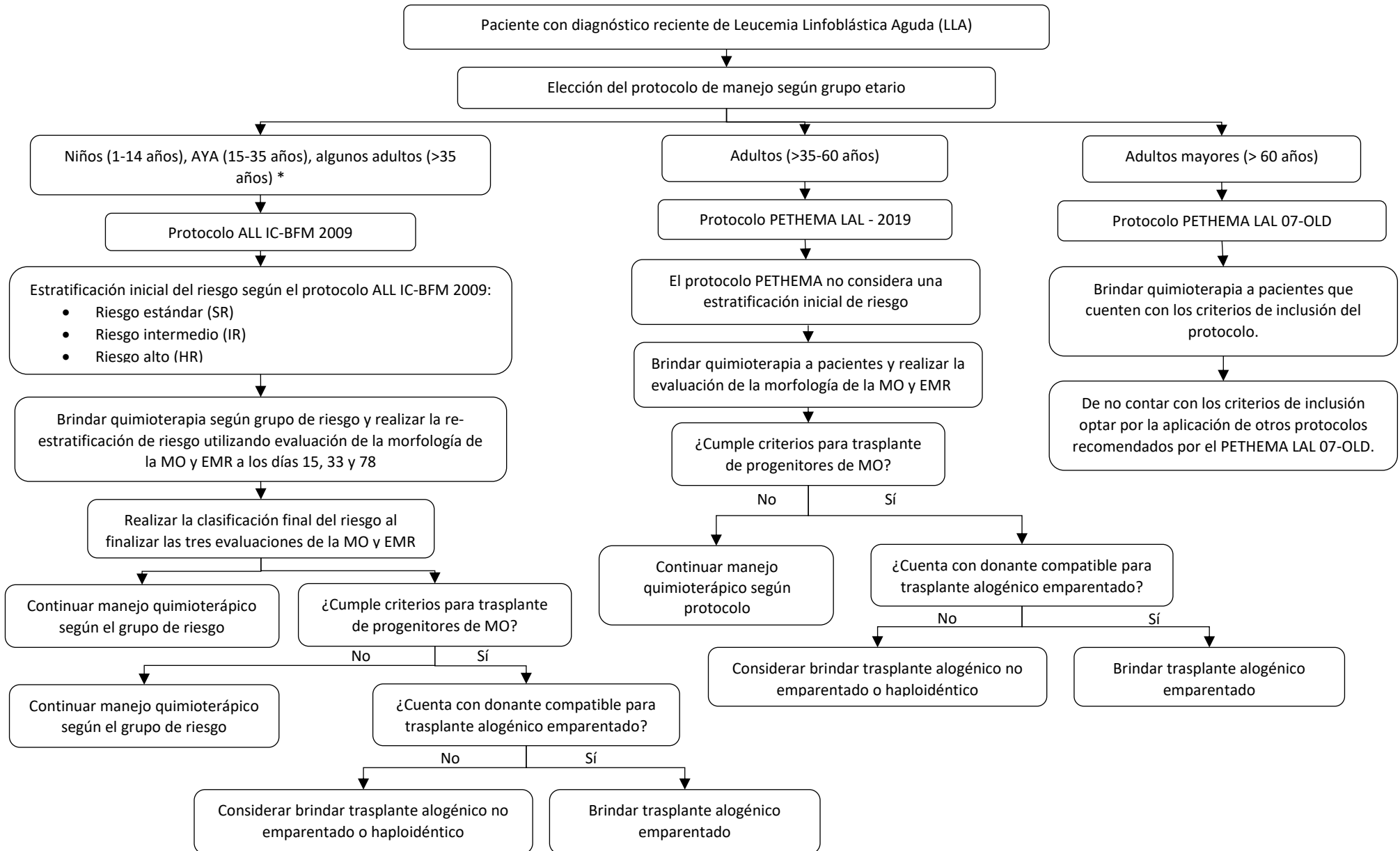
Calidad de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

- 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.
- 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.

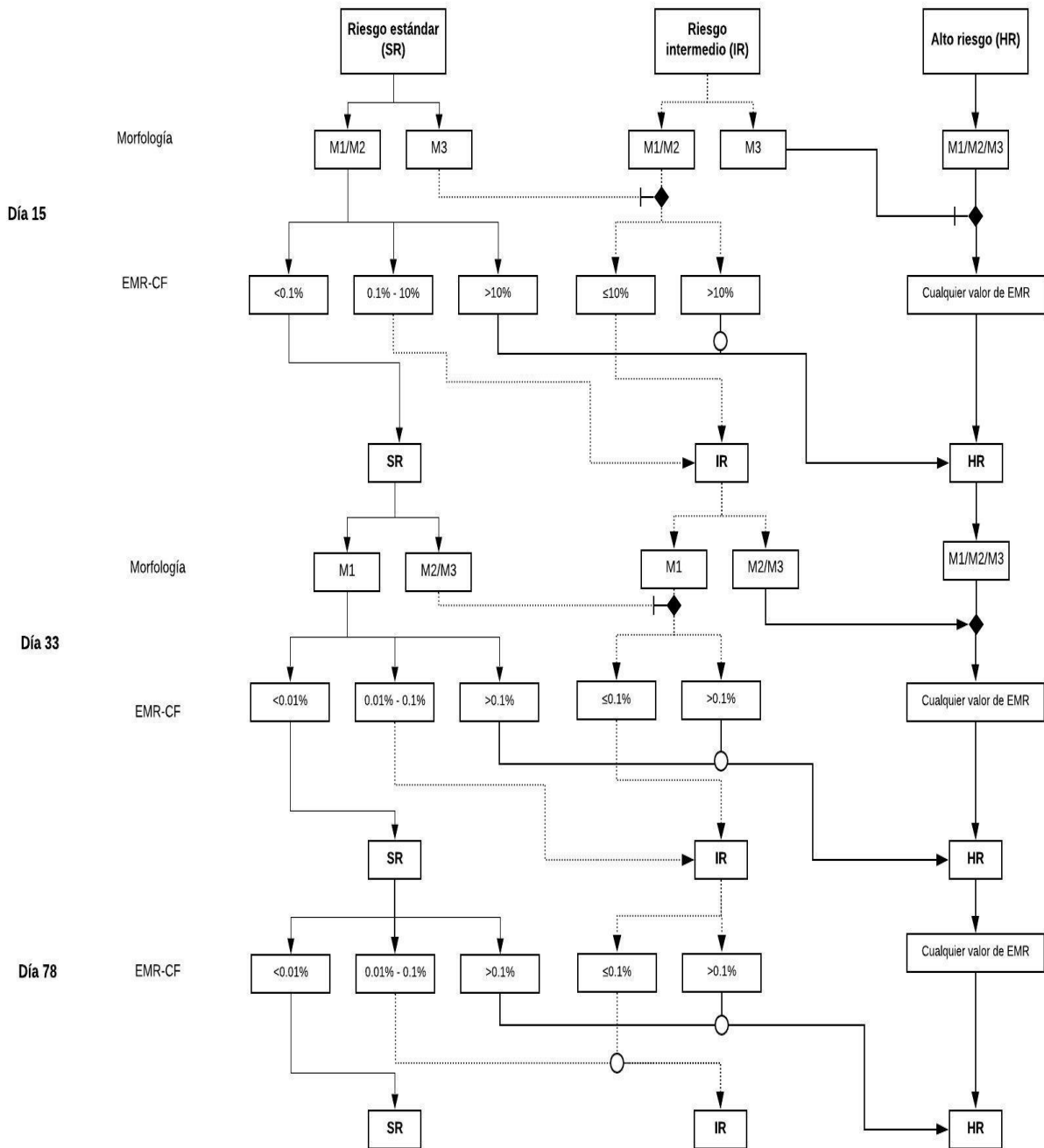
g. FLUJOGRAMAS DE MANEJO

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



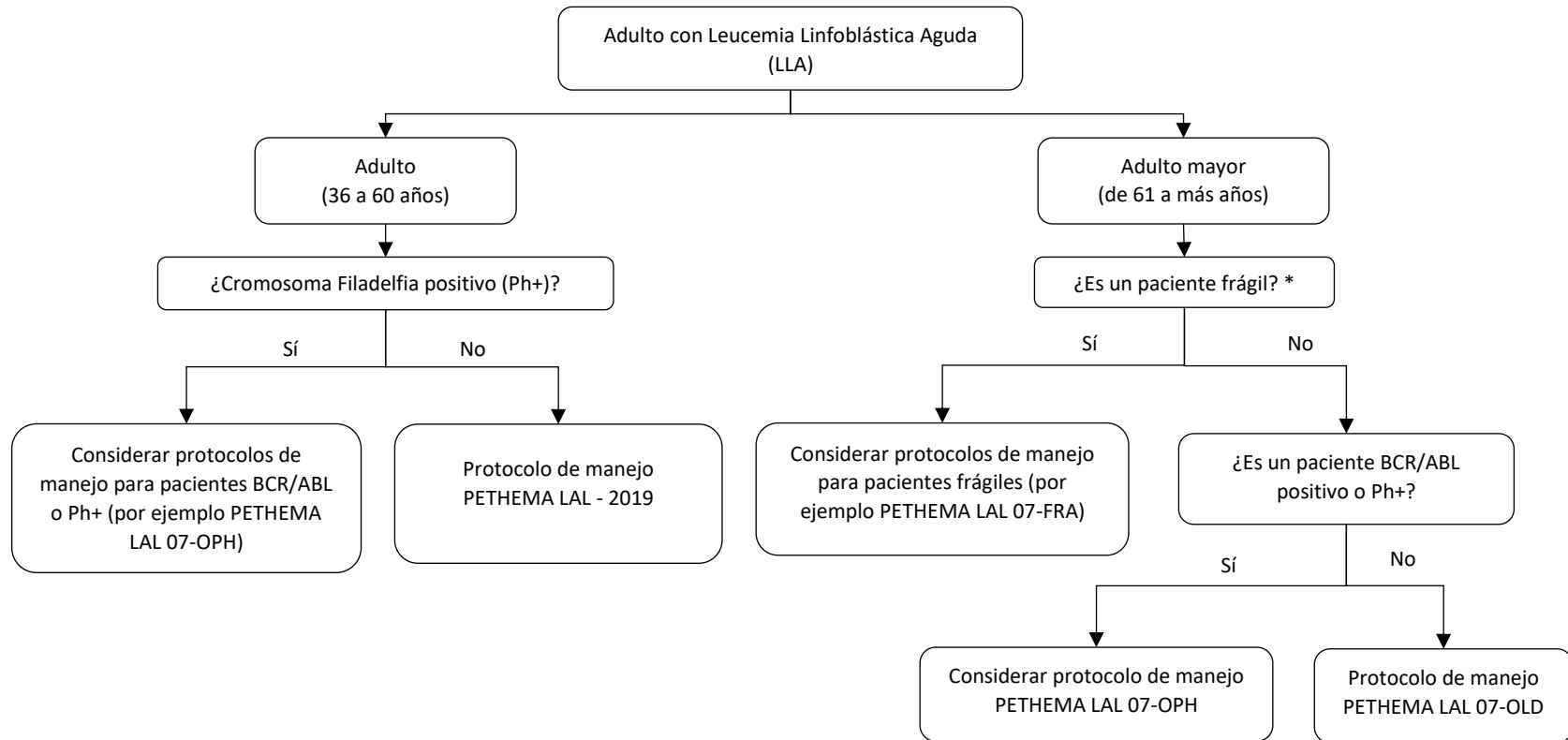
AYA: adolescentes y adultos jóvenes; ALL IC-BFM 2009: Protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009; PETHEMA: Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; MO: médula ósea; EMR: Enfermedad mínima residual. *En algunos casos se puede considerar extender el uso del protocolo 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 <math>< 5\%</math> de blastos en MO; **M2:** presencia de > 5% de blastos a <math>< 25\%</math> de blastos en MO; **M3:** presencia de $\geq 25\%$ de blastos en MO.

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.

VII. ANEXOS

Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

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: 40px;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009</th> </tr> <tr> <th>Riesgo estándar (SR)</th> <th>Riesgo intermedio (IR)</th> <th>Riesgo alto (HR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <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> <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> <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: 40px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Días de evaluación de la EMR</th> </tr> <tr> <th>En el día 15</th> <th>En el día 33</th> <th>En el día 78</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMR positiva</td> <td>≥ 0.1%</td> <td>≥ 0.01%</td> <td>≥ 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	
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>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.</p> <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	
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 1151"> <thead> <tr> <th colspan="4">Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Aspectos que considerar</th> <th colspan="3">Momento de evaluación</th> </tr> <tr> <th>Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th> <th>Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases</th> <th>Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nivel de EMR</td> <td>≥ 0.01%</td> <td>≥ 0.001%</td> <td>≥ 0.01%</td> </tr> <tr> <td>Conducta terapéutica</td> <td>Brindar inducción-2</td> <td>Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento</td> <td>Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos</td> </tr> </tbody> </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>Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <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 style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">BPC</p>	

* Número de recomendación (R) y de punto de buena práctica clínica (BPC)

** Punto de buena práctica clínica (BPC)

*** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC

Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

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 con experiencia en trastornos depresivos. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

b. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

c. Formulación de las preguntas clínicas

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos.

El GEG desarrolló 8 preguntas clínicas:

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?

Tema	Preguntas clínicas
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?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

d. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

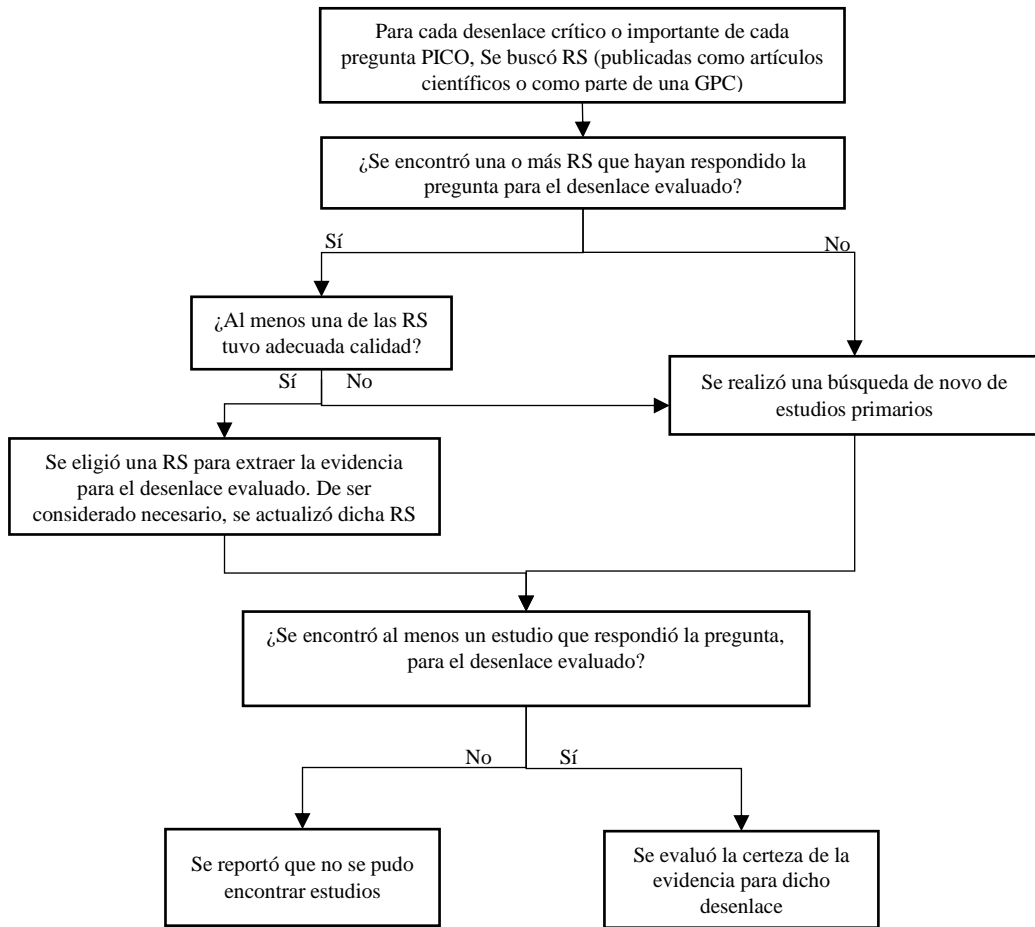
e. Búsqueda de la evidencia

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 buscaron 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 buenas prácticas clínicas



Para profundizar en la búsqueda de evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

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 2014-2018), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante mayo del 2018.

En el **Anexo N° 2** de la versión en extenso se exponen 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, de las cuales las 7 GPC cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC. 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
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

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 discutió 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 seleccionó 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).

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° 3** de la versión extensa.

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° 3** de la versión extensa.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (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 calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad 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° 3** de la versión extensa.

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 metaanálisis (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.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad 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° 4** de la versión extensa.

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 calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad 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 calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad 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 *Summary of Findings* para cada pregunta PICO (**Anexo N° 5** de la versión extensa). 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.

g. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.

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 especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión 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, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (13).

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 cree 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 cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”.
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> • A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción.
<ul style="list-style-type: none"> • 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 diseñó el flujograma que resume 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.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos, tomadores de decisiones y pacientes en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y el flujograma de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

i. Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a la siguiente experta:

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

j. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una vigencia de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

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 (Clinical research ed)*. 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.

*Para profundizar en las referencias bibliográficas ver la versión en extenso de la guía.