

- Médico especialista en Neurología
- Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

### III.9 Revisión externa al GEG

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

- **Revisores clínicos**
  - Juan Luis García León
    - Médico especialista en Oncología Pediátrica
    - Hospital Centro Médico Naval “CMST”
    - Clínica Delgado Auna
    - Clínica Anglo Americana
    - Clínica San Felipe
    - Clínica Internacional

## IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

### IV.1 Pregunta 1. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿qué estratificación de riesgo se debería usar?

#### Introducción

Las perspectivas de supervivencia para los niños y adolescentes con cáncer han mejorado significativamente durante el último medio siglo, del 57% en 1975 al 92,1% en 2013-2019 (8). Este progreso ha sido posible, en gran medida, a la implementación de estrategias de tratamiento basadas en la estratificación del riesgo, que permiten adaptar las terapias a las características individuales de los pacientes (22).

La estratificación del riesgo en LLA pediátrica es un proceso complejo que implica la consideración de factores como la respuesta al tratamiento inicial, las características genéticas y moleculares de la leucemia, y las condiciones clínicas del paciente (23). Estos esquemas tienen como objetivo maximizar la efectividad terapéutica mientras se minimizan las toxicidades a largo plazo (24).

La necesidad de un enfoque personalizado en el tratamiento de la LLA pediátrica ha impulsado el desarrollo y la continua refinación de los esquemas de estratificación de riesgo (24). A pesar de los avances, aún existe una falta de consenso sobre el esquema de estratificación ideal en diferentes contextos. En consecuencia, el GEG ha priorizado esta pregunta para consensuar en los criterios que se deben tomar en cuenta para la estratificación de riesgo en nuestro contexto.

#### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
1	Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda	Protocolos de estratificación de riesgo	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Recaída</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> <b>Importantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de eventos</li> <li>• Remisión completa</li> </ul>
--	--	--	---

## Búsqueda de RS

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda *de novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales (**Anexo N° 2**). Sin embargo, al no encontrarse alguna RS ni estudios primarios que incluyeran los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió formular una buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

## Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC			
<p><b>Evidencia:</b> En el desarrollo de esta guía de práctica clínica (GPC), se revisaron exhaustivamente las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2024 (25), así como las guías regionales, incluyendo la GPC de Colombia de 2023 (11) y la GPC del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de 2019 (10). Estas revisiones identificaron cinco grupos de estudio con propuestas de estratificación de riesgo para la leucemia linfoblástica aguda (LLA): el St. Jude Consortium, el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium, el Children's Oncology Group (COG), y dos del grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), uno en colaboración con The Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) y otro del consorcio internacional IC-BFM.</p> <p>El panel evaluó la eficacia de estos protocolos, concluyendo que todos presentaban porcentajes similares de supervivencia y recaída, según lo respaldado por la revisión de Hunger et al. (2015) (2) y las publicaciones recientes de AIEOP-BFM 2009 (26) e IC-BFM 2009 (27). La revisión de Hunger et al. (2015) (2) analizó ocho grupos de estudio, encontrando que los porcentajes de supervivencia oscilaban entre 86% y 93%. Entre 2000 y 2006, los estudios del COG y AIEOP-BFM incluyeron la mayor cantidad de participantes (6994 y 4480 respectivamente), alcanzando tasas de supervivencia global de 91.3% y 91.1%. Publicaciones recientes de</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA, clasificar el riesgo <sup>(B)</sup> siguiendo los criterios del protocolo del estudio IC-BFM 2009:</p> <table border="1"> <tr> <td> <b>Riesgo Estándar (RE)*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRP: SP: &lt; 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8,</li> <li>• edad <math>\geq</math> 1 año a &lt; 6 años,</li> <li>• recuento inicial de glóbulos blancos &lt; 20 000/<math>\mu</math>l</li> <li>• y si está disponible EMR-CMF &lt; 0,1 %, o estado de médula M1/M2 en el día 15</li> <li>• y no M2/M3 en el día 33</li> </ul> <p>* Para clasificarse como riesgo estándar se deben cumplir todos los criterios.</p> </td> </tr> <tr> <td> <b>Riesgo Intermedio (RI):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes que no están clasificados como RE o riesgo alto (RA) son pacientes de riesgo intermedio.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td> <b>Riesgo Alto (RA)**:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RI y, si está disponible, EMR-CMF &gt; 10 % o estado de médula M3 en el día 15</li> <li>• RE si está disponible EMR-CMF &gt; 10 %</li> <li>• SP: <math>\geq</math> 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8</li> <li>• Estado de médula M2 o M3 en el día 33</li> <li>• Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]</li> <li>• Hipodiploidía <math>\leq</math> 44 cromosomas</li> </ul> <p>** Para clasificarse como riesgo alto se debe cumplir al menos un criterio.</p> </td> </tr> </table> <p><sup>(B)</sup> Ningún paciente bajará de categoría.</p>	<b>Riesgo Estándar (RE)*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRP: SP: &lt; 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8,</li> <li>• edad <math>\geq</math> 1 año a &lt; 6 años,</li> <li>• recuento inicial de glóbulos blancos &lt; 20 000/<math>\mu</math>l</li> <li>• y si está disponible EMR-CMF &lt; 0,1 %, o estado de médula M1/M2 en el día 15</li> <li>• y no M2/M3 en el día 33</li> </ul> <p>* Para clasificarse como riesgo estándar se deben cumplir todos los criterios.</p>	<b>Riesgo Intermedio (RI):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes que no están clasificados como RE o riesgo alto (RA) son pacientes de riesgo intermedio.</li> </ul>	<b>Riesgo Alto (RA)**:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RI y, si está disponible, EMR-CMF &gt; 10 % o estado de médula M3 en el día 15</li> <li>• RE si está disponible EMR-CMF &gt; 10 %</li> <li>• SP: <math>\geq</math> 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8</li> <li>• Estado de médula M2 o M3 en el día 33</li> <li>• Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]</li> <li>• Hipodiploidía <math>\leq</math> 44 cromosomas</li> </ul> <p>** Para clasificarse como riesgo alto se debe cumplir al menos un criterio.</p>
<b>Riesgo Estándar (RE)*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRP: SP: &lt; 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8,</li> <li>• edad <math>\geq</math> 1 año a &lt; 6 años,</li> <li>• recuento inicial de glóbulos blancos &lt; 20 000/<math>\mu</math>l</li> <li>• y si está disponible EMR-CMF &lt; 0,1 %, o estado de médula M1/M2 en el día 15</li> <li>• y no M2/M3 en el día 33</li> </ul> <p>* Para clasificarse como riesgo estándar se deben cumplir todos los criterios.</p>				
<b>Riesgo Intermedio (RI):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes que no están clasificados como RE o riesgo alto (RA) son pacientes de riesgo intermedio.</li> </ul>				
<b>Riesgo Alto (RA)**:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RI y, si está disponible, EMR-CMF &gt; 10 % o estado de médula M3 en el día 15</li> <li>• RE si está disponible EMR-CMF &gt; 10 %</li> <li>• SP: <math>\geq</math> 1000 blastos/<math>\mu</math>L en el día 8</li> <li>• Estado de médula M2 o M3 en el día 33</li> <li>• Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]</li> <li>• Hipodiploidía <math>\leq</math> 44 cromosomas</li> </ul> <p>** Para clasificarse como riesgo alto se debe cumplir al menos un criterio.</p>				

<p>AIEOP-BFM 2009 (26) e IC-BFM 2009 (27), con 6136 y 6362 participantes respectivamente, corroboran estos resultados. Es crucial señalar que, aunque el grupo AIEOP-BFM presentó una propuesta en 2017, esta no fue considerada debido a la falta de resultados finales de supervivencia y recaída.</p> <p>El estudio IC-BFM 2009 (28) incluyó a 13 países, entre ellos Argentina, Cuba, Chile y Uruguay. Dado el contexto particular de los países incluidos, los investigadores decidieron usar solo citometría de flujo (CMF) para la medición de enfermedad mínima residual (EMR), en contraste con el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el estudio AIEOP-BFM 2009 (29), debido a la inviabilidad de esta técnica en todos los centros de los países participantes.</p> <p>El panel priorizó el protocolo de estratificación del estudio IC-BFM 2009 (28) debido a su amplio número de participantes y su inclusión de países de la región, además de presentar tasas de supervivencia y recaída comparables a otros protocolos. Este estudio adaptó la estratificación de riesgo a contextos similares al nuestro, donde la implementación de PCR no es factible en todas las IPRESS. Adicionalmente, los profesionales de salud peruanos están familiarizados con los criterios de esta estratificación de riesgo, lo que facilita su implementación y adherencia.</p> <p>En consecuencia, el panel de trabajo emitió una BPC a favor de seguir los lineamientos del protocolo del estudio IC-BFM 2009 (28) para la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda. Esta recomendación está fundamentada en la adaptabilidad del protocolo a nuestro contexto regional y la familiaridad de los profesionales de salud con sus criterios, asegurando una implementación y adherencia efectivas.</p>	<p><b>Definición de estado de médula ósea (MO)</b></p>	<p><b>Estratificación EMR según citometría de flujo</b></p>
	<p><b>M1:</b> &lt; 5 % de blastos en MO</p> <p><b>M2:</b> ≥ 5 a &lt; 25 % de blastos en MO</p> <p><b>M3:</b> ≥ 25 % de blastos en MO</p>	<p><b>RE:</b> &lt; 0.1 % en el día 15</p> <p><b>RI:</b> &gt; 0.1 a &lt; 10 % en el día 15</p> <p><b>RA:</b> &gt; 10 % en el día 15</p>
	<p><b>Abreviaturas</b></p>	
	<p><b>BRP:</b> Buen respondedor a prednisona</p> <p><b>SP:</b> Sangre periférica</p> <p><b>EMR-CMF:</b> Enfermedad mínima residual medida con citometría de flujo</p>	

## IV.2 Pregunta 2. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿se debería brindar L-asparaginasa E. coli pegilada como tratamiento de primera línea en lugar de L-asparaginasa nativa?

### Introducción

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se basa en protocolos de quimioterapia que incluyen diversos agentes farmacológicos, como corticoides,