

IV.3 Pregunta 3. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción ¿se debería brindar dexametasona en lugar de prednisona en combinación con la quimioterapia?

Introducción

La dexametasona y la prednisona son glucocorticoides comúnmente utilizados en el tratamiento de diversas condiciones inflamatorias y malignas, como la LLA. Ambos fármacos actúan a través de mecanismos antiinflamatorios e inmunosupresores, aunque difieren en varios aspectos clínicos clave (35).

La dexametasona se caracteriza por una vida media más prolongada y una mayor capacidad de penetración en el sistema nervioso central (SNC), lo que la convierte en una opción preferida en situaciones de riesgo alto. Por otro lado, la prednisona tiene un perfil de seguridad más favorable en ciertos grupos etarios, con una menor incidencia de efectos adversos severos, como osteonecrosis y miopatía (36, 37).

La relevancia de evaluar las diferencias entre estos fármacos surge de la necesidad de individualizar los tratamientos para optimizar los resultados clínicos y minimizar las complicaciones. Entender sus perfiles de eficacia y seguridad en diferentes poblaciones es crucial para guiar la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en el manejo de pacientes con LLA u otras enfermedades hematológicas de riesgo alto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
3	Pacientes pediátricos con LLA en fase de inducción	Dexametasona/ Prednisona	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Recaída • Muerte durante la inducción • Osteonecrosis • Sepsis <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de médula ósea • Tasa de recaída testicular • Tasa de eventos • Función cognitiva

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**). En esta búsqueda se encontró una RS: Teuffel et al, 2011 (36).

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Teuffel 2011	12/16	Septiembre 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (3 ECA) • Tasa de evento (5 ECA) • Recaída del sistema nervioso central (6 ECA) • Recaída de médula (6 ECA) • Recaída testicular (2 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel et al, 2011 (36). En esta búsqueda, se encontraron cuatro (04) ECA: Moricke et al 2016 (38), Larsen et al 2016 (37), Hardy et al 2017 (39), y Waber et al 2013 (40).

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Moricke 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte durante inducción • Eventos adversos potencialmente mortales • Recaída • Recaída del Sistema Nervioso Central • Recaída de la médula ósea • Recaída testicular • Osteonecrosis
Larsen 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte durante inducción • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de la médula ósea • Recaída testicular • Tasa de eventos
Hardy 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Función cognitiva (coeficiente intelectual, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo)
Waber 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Función cognitiva (vocabulario y razonamiento)

*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
 - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
 - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes con primer diagnóstico de LLA de bajo, estándar y alto riesgo.
 - **La intervención** fue dexametasona, la dosis de los estudios incluidos oscilaba de 6 a 10 mg/m² diario, dividido en dos o tres tomas durante el periodo de inducción.
 - El **comparador** fue prednisona, la dosis de los estudios incluidos oscilaba de 40 a 60 mg/m² diario en una sola toma durante el periodo de inducción.
 - El **desenlace** de mortalidad fue definido como el número de defunciones durante el tiempo de observación de cada estudio.

- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontraron dos ECA que describían el desenlace de interés: Larsen (2016) y (Moricke 2016). Puesto que los resultados de ambos ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).
- **Recaída**
 - Para este desenlace se contó solo con el ECA de Moricke (2016)
 - Para este desenlace, la ECA de Moricke (2016) se tuvieron las siguientes características
 - La **población** estuvo conformada por niños y adolescentes de 1 a 17 años diagnosticados con LLA.
 - La **intervención** fue dexametasona 10 mg/m² por día durante 21 días, con una disminución escalada por 9 días adicionales
 - El **comparador** fue prednisona 60mg/m²/día por 21 días, con una disminución escalada por 9 días adicionales.
 - El **desenlace** de recaída se definió como la recurrencia de linfoblastos mayor o igual al 25% en la médula ósea o infiltrado leucémico localizado en cualquier sitio.
- **Calidad de vida**
 - No se encontró evidencia para este desenlace
- **Tasa de recaída del sistema nervioso central**
 - Para este desenlace se contó con una RS de Teuffel (2011) y dos ECA: Larsen (2016) y Moricke (2016).
 - Se decidió presentar los resultados de las tres fuentes identificados, ya que los ECA encontrados en la búsqueda de actualización corresponden a datos de seguimientos de estudios previamente incluidos en la RS. No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
 - **La población** del estudio de Teuffel (2011) incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento. El ECA de Larsen et al. incluyó a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/ μ L, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke et al. reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
 - **La intervención** evaluada consistió en la administración de dexametasona, con un rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m². En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA incluidos. Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días, mientras que en el estudio de Moricke (2016) se prescribió durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.

- **El comparador** evaluado consistió en la administración de prednisona, con un rango de la dosis que oscilaba entre de 40 a 60 mg/m². En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA incluidos. ECA de Larsen (2016) la prednisona se administró durante 28 días, mientras que en el estudio de Moricke (2016) se prescribió durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
 - **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió en la RS de Teuffel (2011) y en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Larsen (2016) como la aparición de un nuevo cáncer en el SNC o en sitios extramedulares. En el ECA de Moricke (2016), el desenlace se estableció como la recurrencia de linfoblastos en un porcentaje igual o superior al 25% en el SNC.
- Tasa de recaída de médula ósea
 - Para este desenlace se contó con una RS y 2 ECA: Teuffel (2011), Larsen (2016) y Moricke (2016).
 - Se decidió presentar los resultados de las tres fuentes identificados, ya que los ECA encontrados en nuestra búsqueda corresponden a actualizaciones de estudios previamente incluidos en la RS. No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
 - **La población** del estudio de Teuffel (2011) incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento. El ECA de Larsen (2016) incluyó a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/ μ L, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke (2016) reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
 - **La intervención** evaluada fue la administración de dexametasona, el rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m². En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA. Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
 - **El comparador** evaluado fue la administración de prednisona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 40 a 60 mg/m². En la RS de Teuffel et al. (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA. Larsen et al. (2016) la prednisona se administró durante 28 días. En contraste, Moricke et al. (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
 - **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió en la revisión sistemática (RS) de Teuffel et al. (2011) y en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Larsen et al. (2016) como la aparición de un nuevo cáncer en la médula ósea. En el ECA de Moricke et al. (2016),

el desenlace se estableció como la recurrencia de linfoblastos en un porcentaje igual o superior al 25% en médula ósea.

- Tasa de recaída testicular
 - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
 - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes con primer diagnóstico de LLA que abarca pacientes de bajo riesgo, riesgo estándar y alto riesgo; y con diferentes etapas de tratamiento.
 - **La intervención** fue dexametasona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 6 a 10 mg/m²
 - **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 40 a 60 mg/m²
 - **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió como la aparición de un nuevo cáncer en testículo.

Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontraron dos ECA que describían el desenlace de interés: Larsen (2016) y Moricke (2016). Puesto que los resultados de ambos ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).

- Tasa de eventos
 - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
 - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
 - **La población** incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento.
 - **La intervención** fue dexametasona, el rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m²
 - **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis oscilaba entre 40 a 60 mg/m²
 - **El desenlace** se define como muerte por cualquier causa, segunda malignidad, refractariedad o recaída por leucemia.
 - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontró un ECA que describía el desenlace de interés: Larsen (2016). Puesto que los resultados de dicho ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).
- Remisión
 - Ninguno de los estudios reportó este desenlace.

- Muerte durante la inducción
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Moricke (2016) y Larsen (2016). No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
 - **La población** para el ECA de Larsen et al. incluyeron a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/ μ L, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke et al. reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
 - **La intervención** fue dexametasona 10 mg/m² del día 1 al 14. En el ECA de Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
 - **El comparador** fue prednisona 60mg/m²/del día 1 al 28. En el ECA de Larsen (2016) la prednisona se administró durante 28 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
 - **El desenlace** se define como la muerte del paciente durante la terapia de inducción.
- Eventos adversos potencialmente mortales
 - Para este desenlace se contó solo con un ECA de Moricke (2016).
 - Para este desenlace, la ECA de Moricke (2016) tuvo las siguientes características:
 - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes de 1 a 17 años diagnosticados con LLA.
 - **El escenario clínico** fueron pacientes pediátricos con LLA en hospitalización.
 - **La intervención** fue dexametasona 10 mg/m² por 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
 - **El comparador** fue prednisona 60mg/m²/día por 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
 - **El desenlace** consideró a un evento adverso potencialmente mortal si su aparición colocaba al paciente en un riesgo inmediato de muerte.
- Osteonecrosis
 - Para este desenlace se contó con una RS: Teuffel (2011).
 - Para este desenlace, la ECA de Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
 - **La población** incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento.

- **La intervención** fue la administración de dexametasona, el rango de la dosis que oscilaba entre 6 a 10 mg/m². La duración de la administración del fármaco varió entre los ECA.
- **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis oscilaba entre 40 a 60 mg/m². La duración de la administración del fármaco varió entre los ECA.
- **El desenlace** de osteonecrosis se define como la afección por la que existe una pérdida de flujo de sangre hacia los tejidos óseos.
- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontró un ECA que describía el desenlace de interés: Moricke (2016). Puesto que los resultados de dicho ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).
- Función cognitiva
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: Hardy (2017) y Waber (2016).
 - Para este desenlace, los ECA de Hardy (2017) y Waber (2016) tuvo las siguientes características:
 - La **población** para el estudio de Hardy (2017), se incluyeron pacientes diagnosticados con LLA de entre 1 a 18 años, quienes fueron aleatorizaron a partir del protocolo principal (COG AALL0232). Por otro lado, en el ECA de Waber (2016) se evaluaron niños y adolescentes de entre 1 a 18 años con nuevo diagnóstico de LLA, excluyendo LLA – Cel B maduras.
 - La **intervención** en el ECA de Hardy (2017) consistió en la administración de dexametasona 10mg/m² durante 14 días. Por su parte, en el ECA Waber (2016) para pacientes de riesgo estándar, se prescribieron 6 mg/m²/día en pulsos de 5 días consecutivos, cada tres semanas, desde la semana 7 hasta completar el tratamiento. Para los pacientes de alto riesgo, la dosis administrada fue de 18 mg/m²/día durante 30 semanas durante la fase de intensificación, seguida por la misma dosis que los pacientes de riesgo estándar en las fases posteriores.
 - **El comparador** en el ECA de Hardy (2017) se utilizó prednisona a una dosis de 60mg/m² durante 28 días. En el ECA Waber (2016) para los pacientes de riesgo estándar, se administró prednisona 40 mg/m²/día en pulsos de 5 días consecutivos, cada tres semanas, a partir de la semana 7 y hasta completar el tratamiento. Para los pacientes de alto riesgo, la dosis administrada fue de 120 mg/m²/día durante 30 semanas en la fase de intensificación, seguida por la misma dosis que los pacientes de riesgo estándar en las fases posteriores.
 - **El desenlace** de función cognitiva para Hardy (2017) se incluyó las dimensiones de coeficiente intelectual, velocidad de procesamiento y trabajo de memoria. Waber incluyeron las dimensiones de vocabulario y razonamiento.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción Intervención: Dexametasona Comparador: Prednisona Autor: Jorge Silva Fiestas Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Teuffel, 2011(36) • Tasa de recaída: ECA de Moriecke 2016 (38) • Tasa de recaída del sistema nervioso central: RS de Teuffel (36), 2011; ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38) • Tasa de recaída de médula ósea: RS de Teuffel (36), 2011; ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38) • Tasa de recaída testicular: RS de Teuffel (36) • Muerte durante inducción: ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38) • Eventos adversos potencialmente mortales: ECA de Moricke, 2016 (38) • Osteonecrosis: RS de Teuffel, 2011 (36); ECA de Moricke, 2016 (38) • Sepsis: RS de Teuffel, 2011(36) • Tasa de eventos: RS de Teuffel, 2011 (36) • Función cognitiva: ECA de Hardy, 2017 (39); ECA de Waber, 2013 (40) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Dexametasona	Comparación: Prednisona	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación
BENEFICIOS								
Mortalidad (4,9 – 10 años)	CRÍTICO	3 ECA (n=3156)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	RR: 0,91 (0,76 a 1,09)	11 menos por 1000* (de 30 menos a 11 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos la mortalidad
Tasa de recaída (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3720)	229/1853 (12,4%)	323/1867 (17,3%)	HR: 0,70 (0,59 a 0,83)	48 menos por 1000 (de 67 menos a 27 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^b	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de Prednisona, podría ser que evitemos 48 recaídas de cualquier tipo (IC 95%: -67 a -27)
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Tasa de recaída del sistema nervioso central (4,3 a 10 años)	IMPORTANTE	6 ECA (n=8873)	147/4407 (3,3%)	286/4466 (6,4%)	RR: 0,53 (0,44 a 0,65)	30 menos por 1000 (de 36 menos a 22 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{c,d}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de Prednisona, podría ser que evitemos 30 recaídas del sistema nervioso central (IC 95%: -36 a -22)



Tasa de recaída del sistema nervioso central (2 – 3 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=2914)	27/1062 (2,5%)	39/1852 (2,1%)	RR: 1,2*** (0,74 a 1,96)	4 más por 1000 (de 5 menos a 20 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{e,f,g}	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída del sistema nervioso central, aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída del sistema nervioso central (8,8 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=3720)	19/1853 (1,0%)	37/1867 (2,9%)	HR: 0,51*** (0,30 a 0,90)	10 menos por 1000 (de 14 menos a 2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA _{b,e}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 10 eventos de recaídas del sistema nervioso central (IC 95%: -14 a -2), aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (4,3 a 10 años)	IMPORTANTE	6 ECA (n=8873)	468/4407 (10,6%)	572/4466 (12,8%)	RR: 0,90 (0,69 a 1,18)	13 menos por 1000 (de 40 menos a 23 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{i,k}	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída de médula ósea, aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (2 a 3 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=2914)	80/1062 (7,5%)	74/1852 (4,0%)	RR: 1,88*** (1,39 a 2,56)	35 más por 1000 (de 16 más a 62 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{e,g}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 4 eventos de recaídas de médula ósea (IC 95%: +16 a +62), aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (8,8 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=3720)	158/1854 (8,5%)	204/1867 (10,9%)	HR: 0,79*** (0,65 a 0,97)	23 menos por 1000 (de 38 menos a 3 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^b	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 23 eventos de recaídas de médula ósea (IC 95%: -38 a -3),
Tasa de recaída testicular (5,2 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n=1419)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	RR: 0,24 (0,04 a 1,47)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{i,k}	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída testicular, aunque la evidencia es incierta
Remisión	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						
DAÑOS								
Muerte durante la inducción (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3720)	10/1853 (0,5%)	2/1867 (0,1%)	HR 5,09 (1,1 a 23,3)	4 más por 1000 (de 0 menos a 24 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{b,e}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 4 muertes en inducción (IC 95%: 0 a +24), aunque la evidencia es incierta



Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3716)	124/1770 (7,0%)	53/1946 (2,7%)	RR: 2,57 (1,87 a 3,52)	43 más por 1000 (de 24 más a 69 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{i,k}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 43 eventos adversos potencialmente mortales (IC 95%: + 24 a +69),
Osteonecrosis (4,3 – 10 años)	CRÍTICO	5 ECA (n=7717)	152/3855 (3,9%)	132/3862 (3,4%)	RR 1,11 (0,82 a 1,50)	4 más por 1000 (de 6 menos a 17 más)	⊕⊕○○ BAJA ⁱ	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de osteonecrosis, aunque la evidencia es incierta
Sepsis (5,2 años)	CRÍTICO	2 ECA (n=1419)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	RR 1,20 (0,72 a 1,99)	22 más por 100 (de 31 menos a 110 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{i,k}	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de sepsis, aunque la evidencia es incierta
Tasa de eventos adversos (4,3 a 5,2 años)	IMPORTANTE	5 ECA (n=8380)	676/4176 (16,2%)	862/4204 (20,5%)	RR: 0,80 (0,68 a 0,94)	41 menos por 1000 (de 66 menos a 12 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{k,m}	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 41 eventos adversos (IC 95%: -66 a -12), aunque la evidencia es incierta
Función cognitiva (8-24 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (n=362)	El ECA de Hardy 2017, incluyó a pacientes pediátricos que fueron categorizados en pacientes menores y mayores de 10 años que estuvieron recibiendo dexametasona o prednisona. Utilizaron la escala de Wechsler III, escala que evalúa las habilidades cognitivas de niños, en esta ECA solo expresan los resultados de IQ (Funcionamiento intelectual), PS (Velocidad de procesamiento) y WM (Memoria de trabajo). El grupo de dexametasona obtuvo un promedio de 101,0; 96,1 y 9,5 para IQ, PS y WM respectivamente. Para el grupo de prednisona los promedios obtenidos fueron 96,1; 96,4 y 9,1 para las mismas categorías. Fueron resultados estadísticamente no significativos ($p > = 0,20$). Para el ECA de Waber 2013 incluyó a 170 pacientes pediátricos para la evaluación de test neuropsicológicos, de los cuales estuvieron adaptados para cada grupo según su idioma. No se encontró diferencias entre la intervención y el comparador en la escala del coeficiente intelectual ($p=0,06$).				⊕○○○ MUY BAJA ^{e,n}	

IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo, DM: Diferencia de medias

*El número de los pacientes en cada grupo de la RS no se mencionan, por lo que se ha tomado en cuenta el estudio de Mitchell 2005 por ser el de mayor peso para este desenlace

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

*** Dato calculado por el grupo metodológico

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- a. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41) y Jones 1991 (42)
- b. Alto riesgo de sesgo en el estudio de Moricke 2016 (38)
- c. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41) y Schrappe 2008 (45)
- d. Inconsistencia moderada: Heterogeneidad del 60%
- e. Imprecisión: Número de eventos menor a 300
- f. Alto riesgo de sesgo en el estudio de Larsen 2016 (37)
- g. Otro sesgo: La población incluye pacientes adultos
- h. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41), Jones 1991 (42) y Schrappe 2008 (45)
- i. Inconsistencia alta: Heterogeneidad del 81%
- j. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41) e Igarashi 2005 (44)
- k. Otro sesgo: Diferentes riesgos incluidos en la población de los ECA
- l. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41), Igarashi 2005 (44), Mattano 2008 (46), Mitchell 2005 (47), Moericke 2008, Moricke 2016 (38)
- m. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41), Mitchel 2005 (47) y Schrappe 2008 (45)
- n. Alto riesgo de sesgo de Hardy 2017 (39) y Waber 2013 (40)

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*)

Presentación

Pregunta 3: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción ¿se debería brindar dexametasona en lugar de prednisona en combinación con la quimioterapia?	
Población:	Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción
Intervención:	Dexametasona
Comparador:	Prednisona
Desenlaces:	<p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Tasa de recaída • Calidad de vida • Muerte durante la inducción • Eventos adversos serios • Osteonecrosis • Sepsis <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de médula ósea • Tasa de recaída testicular • Tasa de eventos adversos • Función cognitiva
Escenario:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Magnitud de los beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Mortalidad (4,9 – 10 años)	3 ECA	RR 0.91 (0.76 a 1.09)	11 menos por 1000 (de 30 menos a 11 más)	⊕⊕○○ BAJA	En pacientes pediátricos con LLA en inducción, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños (puesto que los tamaños de los efectos para recaídas y tasa de eventos fueron considerados pequeños, y los tamaños de los efectos para el resto de los desenlaces no fueron estadísticamente significativos).
	Recaída (8,8 años)	1 ECA	HR: 0.70 (0.59 a 0.83)	48 menos por 1000 (de 67 menos a 27 menos)	⊕⊕○○ BAJA	
	Tasa de eventos (4,3 a 5,2 años)	5 ECA	RR: 0.80 (0.68 a 0.94)	41 menos por 1000 (de 66 menos a 12 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Tasa de recaída del SNC (4,3 – 10 años)	6 ECA	RR: 0.53 (0.44 a 0.65)	30 menos por 1000 (de 36 menos a 22 menos)	⊕⊕○○ BAJA	

Tasa de recaída del SNC (2 – 3 años)	1 ECA	RR: 1.20 (0.74 a 1.96)	4 más por 1000 (de 5 menos a 20 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de recaída del SNC (8,8 años)	1 ECA	HR: 0.51 (0.30 a 0.90)	10 menos por 1000 (de 14 menos a 2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de recaída de médula ósea (4,3 – 10 años)	6 ECA	RR: 0.90 (0.69 a 1.18)	13 menos por 1,000 (de 40 menos a 23 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de recaída de la médula ósea (2 – 3 años)	1 ECA	RR: 1.88 (1.39 a 2.56)	35 más por 1000 (de 16 más a 62 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de recaída de la médula ósea (8,8 años)	1 ECA	HR: 0.79 (0.65 a 0.97)	23 menos por 1000 (de 38 menos a 3 menos)	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de recaída testicular (5,2 años)	2 ECA	RR: 0.24 (0.04 a 1.47)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Calidad de vida	No se encontró evidencia para el desenlace			

2. Magnitud de los daños:

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Muerte durante la inducción (2 – 3 años)	1 ECA	RR 1.85 (0.90 a 3.57)	8 más por 1000 (de 0 menos a 24 más)	⊕○○○ MUY BAJA	En pacientes pediátricos con LLA en inducción, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron moderados (puesto que los tamaños de los efectos para muerte durante la inducción y eventos adversos potencialmente mortales fueron considerados moderados, y los tamaños de los efectos para el resto de los desenlaces no fueron estadísticamente significativos).
	Muerte durante la inducción (8,8 años)	1 ECA	HR 5.09 (1.00 a 23.3)	4 más por 1000 (de 0 menos a 24 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)	1 ECA	RR: 2.57 (1.87 a 3.52)	43 más por 1000 (de 24 más a 69 más)	⊕⊕○○ BAJA	
	Osteonecrosis (4,3 – 10 años)	5 ECA	RR 1.11 (0.82 a 1.50)	4 más por 1000 (de 6 menos a 17 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Función cognitiva (8 -24 meses)	2 ECA	Hardy, 2017 para el grupo no encontró diferencia entre la intervención y el comparador (p ≥ 0.20) Waber, 2013 no encontró diferencia entre la intervención y el comparador (p=0,06)		⊕○○○ MUY BAJA	
	Remisión	No se encontró evidencia para el desenlace				

3. Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido 	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	Entre los desenlaces críticos (mortalidad y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).
	Mortalidad (4,9 a 10 años)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	
	Recaída (8,8 años)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	
	Muerte durante la inducción (2 – 3 años)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy BAJA	
	Muerte durante la inducción (8,8 años)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy BAJA	
	Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	
	Osteonecrosis (4,9 – 8,8 años)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	
	Sepsis (5,2 años)	CRÍTICO	⊕○○○ Muy BAJA	
	Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia	
	Tasa de eventos (4,3 a 5,2 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy BAJA	
	Tasa de recaída del SNC (4,3 a 10 años)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA	
	Tasa de recaída del SNC (2 a 3 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy BAJA	
	Tasa de recaída del SNC (8,8 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy BAJA	
	Tasa de recaída de médula ósea (4,3 – 10 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy BAJA	
	Tasa de recaída de la médula ósea (2 – 3 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ Muy BAJA	
	Tasa de recaída de la médula ósea (8,8 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	
	Tasa de recaída testicular (5,2 años)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	
Función cognitiva (8 -24 meses)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA		
Remisión	IMPORTANTE	No se encontró evidencia		
4. Información disponible de los desenlaces:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Sí 	Se contó con la mayoría de los desenlaces críticos e importantes.	El GEG consideró que sí se consideraron los desenlaces importantes/críticos para los pacientes dado que se contaba con la mayoría de los desenlaces a excepción de un desenlace crítico “calidad de vida” y un desenlace importante “remisión”.		
5. Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Critero</th> <th>Juicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beneficios</td> <td>Pequeños</td> </tr> <tr> <td>Daños</td> <td>Moderado</td> </tr> <tr> <td>Desenlaces importantes para los pacientes</td> <td>Probablemente sí</td> </tr> <tr> <td>Certeza de la evidencia</td> <td>Muy baja</td> </tr> </tbody> </table>	Critero	Juicio	Beneficios	Pequeños	Daños	Moderado	Desenlaces importantes para los pacientes	Probablemente sí	Certeza de la evidencia	Muy baja	Debido a que los beneficios fueron considerados como pequeños y los daños como moderados, probablemente se consideraron todos los desenlaces críticos para los pacientes y con una certeza muy baja, entonces el panel consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.
	Critero	Juicio										
	Beneficios	Pequeños										
	Daños	Moderado										
	Desenlaces importantes para los pacientes	Probablemente sí										
Certeza de la evidencia	Muy baja											

6. Uso de recursos (costos):

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador ○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador ● Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas) ○ La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador ○ La intervención implica ahorros extensos respecto al comparador 	Desenlaces	Costo de la intervención por paciente	Costo del comparador por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)	Tomando en cuenta los costos del uso de recursos y del manejo de los efectos adversos priorizados, el GEG consideró que la adición de 2295,71 soles al año no generaría un impacto significativo, y por ende, la intervención y el comparador tendrían costos similares.
	Uso de Recurso	S/ 106.74	S/ 103.54	S/ 3.20 más por cada paciente	S/ 320.00	
	Eventos adversos	S/ 298.44	S/ 275.49	S/ 22.95 más por cada paciente	S/ 2295.71	
	Costo Total			S/ 26.15	S/ 3615.71	
	UIT			0.005	0.702	

7. Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		La aceptabilidad del tratamiento puede variar según la edad de los pacientes, en parte debido a la forma farmacéutica del medicamento. Los pacientes más jóvenes suelen mostrar menor aceptabilidad hacia el comparador, ya que este se presenta en tabletas, lo que puede dificultar la adherencia en niños pequeños. Por ende, el GEG consideró que el uso de dexametasona probablemente sí sería aceptable.

8. Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	Disponibilidad y restricciones: La dexametasona está disponible en el petitorio nacional, y su uso no está restringido a la indicación de un especialista.	Disponibilidad real: El GEG consideró que este fármaco está disponible en la mayoría de los hospitales.

Resumen de los juicios

	JUICIOS					
	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y consideraciones

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
<p>Dirección: En pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción, los beneficios de administrar dexametasona en lugar de prednisona fueron considerados pequeños (debido a que el tamaño del efecto en términos de recaídas y tasa de eventos fue limitado, mientras que el efecto para el resto de los desenlaces no se consideró relevante). Además, los daños fueron evaluados como moderados (ya que la mortalidad durante la inducción y los efectos</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción, sugerimos el uso de prednisona.</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p>

<p>adversos potencialmente mortales resultaron considerables). Por lo tanto, el balance de los efectos probablemente favoreció el uso del comparador. En consecuencia, se emitió una recomendación a favor del uso de prednisona.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <p>El GEG consideró que el uso de dexametasona en pacientes menores de 10 años podría ser más beneficioso, debido a que el estudio AALL0232 del <i>Children's Oncology Group</i> mostró una mejoría en algunos desenlaces de supervivencia en este grupo etario. Sin embargo, la misma investigación señaló que, en pacientes mayores de 10 años, el uso de dexametasona se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos, como osteonecrosis, infecciones y mortalidad durante la fase de inducción.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se sugiere considerar el uso de dexametasona solo en pacientes menores de 10 años.
--	--

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
<p>Evidencia: El GEG consideró necesario incluir una Buena Práctica Clínica (BPC) para pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de linaje T, basada en reportes de la literatura que indican que la dexametasona presenta una mayor penetración en el sistema nervioso central y una vida media más prolongada en comparación con la prednisona. Estas características farmacocinéticas hacen que la dexametasona sea especialmente eficaz en la prevención de recaídas en sitios como el sistema nervioso central, una región frecuentemente afectada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje T (48). Además, una buena respuesta inicial a la prednisona sugiere que estos pacientes pueden tolerar el cambio a dexametasona, optimizando así el control de la enfermedad. Esta estrategia se alinea con las recomendaciones de protocolos internacionales, como el IC-BFM 2009, que enfatizan la importancia de ajustar el tratamiento según la respuesta inicial y las características de riesgo del paciente (28).</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje T que hayan mostrado una buena respuesta a la prednisona, considerar el uso de dexametasona.</p>