

#### IV.4 Pregunta 4. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar en fase de inducción ¿se debería brindar quimioterapia sin antraciclinas en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas?

##### Introducción

Las antraciclinas, como la daunorrubicina, la doxorubicina, la epirubicina y la idarubicina son agentes quimioterapéuticos esenciales en el tratamiento de la LLA debido a su alta eficacia en la eliminación de células cancerosas. Estas drogas son eficaces debido a su capacidad para interferir con el ADN de las células cancerosas, impidiendo su replicación y crecimiento (49).

En la LLA, las antraciclinas se utilizan generalmente como parte de un régimen de quimioterapia combinada en la fase de inducción (28, 29). Estos regímenes pueden incluir otros agentes quimioterapéuticos como la vincristina, prednisona, L-asparaginasa, y metotrexato y citarabina (28, 29). A pesar de su eficacia, las antraciclinas pueden producir cardiotoxicidad (49). Debido a esto, su uso puede depender de la estratificación de riesgo. Valorando el uso de antraciclina en el riesgo estándar, el riesgo más bajo de clasificación del BFM-2009, según el balance entre beneficios y daños.

##### 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
4	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar en fase de inducción	Quimioterapia sin antraciclina / Quimioterapia con antraciclina	<u>Críticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Recaída</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Muerte cardíaca</li> <li>• Cardiotoxicidad grado 3 o 4</li> </ul> <u>Importantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de evento</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**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Van Dalen EC et al, 2014 (50) y CALLCG et al, 2009 (51). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

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)
Van Dalen 2014	14/16	Desde 1966 hasta julio 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global (3 ECA)</li> <li>• Remisión completa (2 ECA)</li> <li>• Sobrevida libre de eventos (2 ECA)</li> </ul>
CALLCG 2009	6/16	Antes del 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de eventos generales (4 ECA)</li> </ul>

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

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Van Dalen EC et al, 2014. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los que encontró la RS previas.

### Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC et al, 2014.
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC et al, 2014 realizó un MA de tres ECA (n=912). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda. No se reporta el riesgo de los pacientes, a excepción de uno de los ECA incluidos de van der Berg (1989) que incluyó a pacientes con riesgo estándar según NCI (< 50,000 leucocitos, edad 1-10 años).
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.
    - **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, variando desde 25 mg/m<sup>2</sup> hasta 45mg/m<sup>2</sup>. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
    - **El desenlace** de sobrevida global fue definido como sobrevida a los cinco años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica.
  - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.
- Sobrevida libre de eventos
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC (2014).
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC (2014) realizó un MA de tres ECA (n=870). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda. No se reporta el riesgo de los pacientes, a excepción del ECA de van der Berg et al 1989 que incluyó a pacientes con riesgo estándar según NCI (< 50,000 leucocitos, edad 1-10 años)
    - **El escenario clínico** fue el ambiente hospitalario.
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.

- **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, el cual vario desde 25 mg/m<sup>2</sup> hasta 45mg/m<sup>2</sup>. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
- **El desenlace** de sobrevida libre de eventos fue definido como la muerte por cualquier causa o recaída a los 5 años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.
- Remisión Completa
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC (2014).
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC (2014) realizó un MA de tres ECA (n=870). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda.
    - **El escenario clínico** fue el ambiente hospitalario.
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.
    - **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, el cual vario desde 25 mg/m<sup>2</sup> hasta 45mg/m<sup>2</sup>. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
    - **El desenlace** de remisión completa fue definido a los 5 años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
  - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.

**Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings – SoF)**

<b>Población:</b> Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar en fase de inducción <b>Intervención:</b> Quimioterapia sin antraciclina <b>Comparador:</b> Quimioterapia con antraciclina <b>Autora:</b> Nicole Villagaray-Pacheco <b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sobrevida global:</b> RS de Van Dalen EC 2014 (50)</li> <li>• <b>Recaída:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace</li> <li>• <b>Calidad de vida:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace</li> <li>• <b>Muerte cardíaca:</b> RS de Van Dalen EC 2014 (50)</li> <li>• <b>Cardiotoxicidad grado 3 o 4:</b> RS de Van Dalen EC 2014 (50)</li> <li>• <b>Sobrevida libre de evento:</b> RS de Van Dalen EC 2014 (50)</li> <li>• <b>Remisión completa:</b> RS de Van Dalen EC 2014 (50)</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: No antraciclina	Comparación: Antraciclina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
<b>BENEFICIOS</b>								
Sobrevida global (5 años)	CRÍTICO	3 ECA (n= 912)	No reportado 217/308** (70.4%)**	No reportado 218/322** (67.7%)**	<b>HR: 1.22</b> (0.95 a 1.57)	<b>71 más por 1000</b> (de 19 menos a 153 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la sobrevida global, aunque la evidencia es incierta.
Recaída	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Sobrevida libre de evento (5 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n= 870)	No reportado 142/308* (46.1%)*	No reportado 141/322* (43.7%)*	<b>HR 1.05</b> (0.76 a 1.46)	<b>16 más por 1000</b> (de 83 menos a 131 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la sobrevida libre de evento, aunque la evidencia es incierta.
Remisión completa (5 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n= 870)	414/430 96.3%	415/440 94.3%	<b>RR 1.02</b> (0.99 a 1.06)	<b>9 más por 1000</b> (de 9 menos a 57 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la remisión completa, aunque la evidencia es incierta.
<b>DAÑOS</b>								
Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	CRÍTICO	1 ECA (n= 394)	1/197 (0.5%)	5/197 (2.53%)	<b>RR: 0.20***</b> (0.02 a 1.70)	<b>20 menos por 1000</b> (de 25 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,d,e</sup>	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la cardiotoxicidad, aunque la evidencia es incierta.



Muerte cardiaca (4 años)	CRÍTICO	2 ECA de comparación indirecta (n= 410)		2/214 (0.93%)	RR: 0.41*** (0.04 a 3.89)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 27 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la muerte cardiaca, aunque la evidencia es incierta.
<p><b>IC:</b> Intervalo de confianza; <b>HR:</b> Hazard ratio, <b>RR:</b> Riesgo relativo.  *Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.  **Incidencia y porcentaje según estudio de mayor peso para los desenlaces. Eden et al .1991 (52).  ***Efecto relativo de la comparación indirecta.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de sesgo poco claro en los estudios Eden 1991 (52), van der Does 1989 (53), can der Does 1975 (54).</li> <li>El intervalo de confianza cruza un umbral establecido.</li> <li>Protocolos desactualizados y diferentes dosis de antraciclina.</li> <li>Tamaño de muestra es menor a 400.</li> <li>Protocolos desactualizados y patologías oncológicas diferentes.</li> </ol>								

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

### Presentación

<b>Pregunta 4: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar en fase de inducción ¿se debería brindar quimioterapia sin antraciclina en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas?</b>	
<b>Población:</b>	Población pediátrica con LLA de riesgo estándar en fase de inducción
<b>Intervención:</b>	Quimioterapia sin antraciclina
<b>Comparador:</b>	Quimioterapia con antraciclina
<b>Desenlaces:</b>	<p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Recaída</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Muerte cardiaca</li> <li>• Cardiotoxicidad grado 3 o 4</li> </ul> <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de evento</li> <li>• Remisión completa</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	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	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar durante la fase de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos sobre la sobrevida global, la sobrevida libre de eventos y la remisión completa al comparar el no brindar antraciclinas en lugar de brindarlas. En consecuencia, el GEG consideró que el tamaño de los <b>beneficios</b> sería <b>trivial</b> .	
	Sobrevida global (5 años)	3 ECA (n= 912)	<b>HR: 1.22</b> (0.95 a 1.57)	<b>71 más por 1000</b> (de 19 menos a 153 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>		
	Recaída	No se encontró evidencia para el desenlace					
	Calidad de vida	No se encontró evidencia para el desenlace					
	Sobrevida libre de evento (5 años)	2 ECA (n= 870)	<b>HR 1.05</b> (0.76 a 1.46)	<b>16 más por 1000</b> (de 83 menos a 131 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>		
Remisión completa (5 años)	2 ECA (n= 870)	<b>RR 1.02</b> (0.99 a 1.06)	<b>9 más por 1000</b> (de 9 menos a 57 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,c</sup>			
2. Magnitud de los daños:							
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input type="radio"/> Pequeño</li> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte cardiaca (4 años)</td> <td>2 ECA de comparación indirecta (n= 410)</td> <td><b>RR: 0.41***</b> (0.04 a 3.89)</td> <td><b>6 menos por 1000</b> (de 9 menos a 27 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,d,e</td> </tr> <tr> <td>Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)</td> <td>1 ECA (n= 394)</td> <td><b>RR: 0.20***</b> (0.02 a 1.70)</td> <td><b>20 menos por 1000</b> (de 25 menos a 18 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,d,e</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Muerte cardiaca (4 años)	2 ECA de comparación indirecta (n= 410)	<b>RR: 0.41***</b> (0.04 a 3.89)	<b>6 menos por 1000</b> (de 9 menos a 27 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	1 ECA (n= 394)	<b>RR: 0.20***</b> (0.02 a 1.70)	<b>20 menos por 1000</b> (de 25 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	<p>En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar durante la fase de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos sobre la muerte cardiaca, la sobrevida libre de eventos y la remisión completa al comparar el no brindar antraciclinas en lugar de brindarlas.</p> <p>En consecuencia, el GEG consideró que el tamaño de los <b>daños</b> sería <b>trivial</b>.</p>					
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																	
	Muerte cardiaca (4 años)	2 ECA de comparación indirecta (n= 410)	<b>RR: 0.41***</b> (0.04 a 3.89)	<b>6 menos por 1000</b> (de 9 menos a 27 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e																	
Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	1 ECA (n= 394)	<b>RR: 0.20***</b> (0.02 a 1.70)	<b>20 menos por 1000</b> (de 25 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e																		
<b>3. Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																						
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>																			
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Ningún estudio incluido</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sobrevida global (5 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,b,d</td> </tr> <tr> <td>Muerte cardiaca (4 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,c,e</td> </tr> <tr> <td>Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA a,c,e</td> </tr> <tr> <td>Recaída</td> <td>CRÍTICO</td> <td>No se halló evidencia</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida</td> <td>CRÍTICO</td> <td>No se halló evidencia</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Sobrevida global (5 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Muerte cardiaca (4 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,c,e	Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,c,e	Recaída	CRÍTICO	No se halló evidencia	Calidad de vida	CRÍTICO	No se halló evidencia		
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																			
	Sobrevida global (5 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d																			
	Muerte cardiaca (4 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,c,e																			
	Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,c,e																			
	Recaída	CRÍTICO	No se halló evidencia																			
Calidad de vida	CRÍTICO	No se halló evidencia																				
<b>4. Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																						
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>																			
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sí</li> </ul>			El GEG concluyó que sí existe evidencia sobre los desenlaces importantes/críticos para los pacientes, ya que se identificó evidencia para la mayoría de los desenlaces priorizados, a excepción de dos: recaída y calidad de vida.																			
<b>5. Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a no dar antraciclina o a dar antraciclina? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																						
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>		<b>Consideraciones adicionales</b>																			
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorece al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</li> <li><input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Favorece a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Criterio</th> <th>Juicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beneficios</td> <td>Trivial</td> </tr> <tr> <td>Daños</td> <td>Trivial</td> </tr> <tr> <td>Desenlaces importantes para los pacientes</td> <td>Sí</td> </tr> <tr> <td>Certeza de la evidencia</td> <td>Muy baja</td> </tr> </tbody> </table>		Criterio	Juicio	Beneficios	Trivial	Daños	Trivial	Desenlaces importantes para los pacientes	Sí	Certeza de la evidencia	Muy baja	Tras considerar los beneficios, daños, la certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el GEG llegó a la conclusión, por mayoría de 4 de un total de 7 votos, que el balance no favorece a la intervención ni al comparador.  Dos miembros del GEG optaron por la opción de "probablemente favorece									
	Criterio	Juicio																				
	Beneficios	Trivial																				
	Daños	Trivial																				
	Desenlaces importantes para los pacientes	Sí																				
Certeza de la evidencia	Muy baja																					

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		a la intervención”, señalando que: “La tendencia actual es evitar el uso de antraciclinas en pacientes con riesgo favorable, debido a las complicaciones y toxicidades asociadas”. Argumentaron que, ante la ausencia de diferencias entre administrar o no antraciclinas, podría ser más favorable optar por no administrarlas. Sin embargo, dado que la evidencia no es contundente, estos miembros subrayaron la necesidad de emplear un enfoque condicional al afirmar que probablemente se favorezca no dar antraciclinas.
--	--	---

**6. Uso de recursos:**

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de no dar antraciclina frente a dar antraciclina para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador</li> <li>○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador</li> <li>○ Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)</li> <li>● La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador</li> <li>○ La intervención implica ahorros extensos respecto al comparador</li> </ul>	<b>Desenlaces</b>	<b>Costo de la intervención por paciente</b>	<b>Costo del comparador por paciente</b>	<b>Diferencia en costo anual por paciente (S/)</b>	<b>Diferencia Total por 100 personas al año (S/)</b>	El GEG concluyó, por mayoría de 5 de un total de 7 votos, que no dar antraciclinas implicaría una reducción de 31,040 soles anuales por cada 100 pacientes tratados. En consecuencia, consideraron que esto significaría ahorros moderados.
	<b>Uso de recurso</b>	S/ 33.98	S/ 84.98	S/ 51 menos por cada paciente	S/ 5,100.00	
	<b>Eventos adversos serios</b>	Cardiotoxicidad 0.5% Costo: S/ 63.90	Cardiotoxicidad 2.53% Costo: S/ 323.32	S/ 259.4 menos por cada paciente	S/ 25,940.00	
	<b>Costo Total</b>			S/ 310.40	S/ 31,040.00	
	<b>UIT</b>			0.06	6.03	

**7. Aceptabilidad:**

¿No dar antraciclina es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		Personal de salud: <ul style="list-style-type: none"> <li>● El GEG sugirió que no dar antraciclinas podría ser una opción para los médicos en el tratamiento de un grupo de pacientes clasificados adecuadamente como de bajo riesgo.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>No obstante, determinar la clasificación de riesgo puede resultar desafiante, ya que los resultados de pruebas como los análisis citogenéticos y moleculares pueden demorarse, lo que afecta la capacidad de tomar decisiones informadas en el manejo del tratamiento.</li> </ul> <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El EG concluyó que no dar antraciclinas podría ser una opción aceptable por los padres y un grupo de pacientes con pronóstico favorable, ya que esta estrategia puede reducir la exposición a la toxicidad asociada con dichas terapias.</li> <li>El GEG concluyó por unanimidad que probablemente si es aceptable la administración de quimioterapia sin antraciclinas tanto para el personal de salud como para los pacientes.</li> </ul>
<b>8. Factibilidad:</b> ¿No dar antraciclina es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente sí</li> <li>○ Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> La daunorubicina está disponible en el petitorio nacional, y su uso está restringido a la indicación del especialista en oncología. Si se opta por no dar antraciclina, es factible no darlo.</p>	<p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG concluyó que no dar antraciclinas probablemente sí es factible. Esta decisión se fundamenta en el hecho de que su uso debe restringirse a un grupo específico de pacientes clasificados adecuadamente como de riesgo estándar. Además, la intervención no requiere la disponibilidad de IPRESS equipados con laboratorio, lo que facilita su implementación. Sin embargo, es crucial que la decisión de no administrar antraciclinas se base en una evaluación cuidadosa del contexto clínico de cada paciente</p>

## Resumen de los juicios

		JUICIOS				
<b>BENEFICIOS</b>	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
<b>DAÑOS</b>	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
<b>CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA</b>	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
<b>INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES</b>		No				Sí
<b>BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>		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
<b>ACEPTABILIDAD</b>		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
<b>FACTIBILIDAD</b>		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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 adicionales

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
<p><b>Dirección:</b> En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar en fase de inducción, los beneficios y daños de omitir antraciclinas, en comparación con administrarlas, se consideraron triviales. Por lo tanto, el balance de los efectos probablemente no favoreció ni a la intervención ni al comparador. En consecuencia, el GEG emitió una recomendación <b>a favor</b> de ambas opciones durante la fase de inducción.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u> El GEG decidió añadir una consideración adicional sobre la dosis de antraciclinas. Esta puede ser reducida en pacientes de bajo riesgo, siguiendo los lineamientos del protocolo de IC-BFM 2009 (28).</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar en fase de inducción, sugerimos brindar quimioterapia con o sin antraciclinas.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de ambas intervenciones</b> <b>Certeza de la evidencia: muy baja</b> ⊕○○○</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La administración de antraciclinas en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje B de riesgo estándar puede limitarse a solo dos dosis, de acuerdo con los lineamientos del protocolo IC-BFM 2009. La omisión de antraciclinas durante la fase de inducción puede considerarse en pacientes con LLA que presenten características genéticas favorables, como:</li> </ul>

Asimismo, se puede considerar no usar las antraciclinas en fase de inducción en un grupo específico de pacientes que cumplan con ciertos factores genéticos favorables en los que se ha reportado una adecuada eficacia del tratamiento sin antraciclinas (55) y según los lineamientos del protocolo de COG AALL0932 de la NCCN 2024 (25).	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alta hiperploidía (51 a 67 cromosomas).</li> <li>○ Translocación t(12;21)(p13;q22) con fusión críptica ETV6-RUNX1.</li> </ul>
---	--

#### IV.5 Pregunta 5. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo alto ¿se debería brindar terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) en lugar de metotrexato intratecal?

##### Introducción

El tratamiento presintomático del sistema nervioso central (SNC) es fundamental para mejorar el pronóstico en pacientes con LLA (56). Aunque las tasas de supervivencia para niños diagnosticados con LLA han mejorado, el 34% de los pacientes con recaídas son relacionados al SNC (57). Dado este panorama, resulta crucial explorar y evaluar las diferentes estrategias terapéuticas disponibles para la profilaxis del SNC en esta población.

Las estrategias terapéuticas intratecales estándar, como el metotrexato intratecal (MTX-IT) y la terapia triple intratecal (TIT), han sido ampliamente utilizadas en la profilaxis del SNC (58). Sin embargo, es necesario analizar cómo estas opciones impactan específicamente a los pacientes con LLA de riesgo alto, ya que la evidencia disponible se ha centrado mayormente en poblaciones con diferentes características de riesgo. Este análisis es vital para asegurar que las terapias utilizadas sean efectivas y seguras, en particular, para pacientes con LLA 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
5	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) / Metotrexato intratecal	<p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Recaída del SNC</li> <li>• Remisión completa</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos (grado 3, 4 o 5)</li> </ul> <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de enfermedad</li> <li>• Recaída total</li> <li>• Recaída de la MO</li> <li>• Recaída combinada</li> <li>• Eventos adversos (grado 1, 2)</li> <li>• Función cognitiva</li> </ul>