

| | |
|---|--|
| 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"> ○ Alta hiperploidía (51 a 67 cromosomas). ○ Translocación t(12;21)(p13;q22) con fusión críptica ETV6-RUNX1. |
|---|--|

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"> • Sobrevida global • Recaída del SNC • Remisión completa • Calidad de vida • Eventos adversos (grado 3, 4 o 5) <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad • Recaída total • Recaída de la MO • Recaída combinada • Eventos adversos (grado 1, 2) • 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. En ausencia de RS para la población de pacientes pediátricos con LLA tipo B de riesgo alto, se decidió realizar una búsqueda de ECA (**Anexo N° 2**). En esta búsqueda, se encontró 1 ECA (59):

| ECA* | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio |
|-------------|---|
| Salzer 2020 | <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Recaída• Eventos adversos• Sobrevida libre de enfermedad• Función cognitiva |

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

Evidencia por cada desenlace

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) tuvo las siguientes características:
 - La **población** proviene del estudio AALL1131 y del estudio AALL0932, clasificados después de la inducción como de riesgo alto (RA) según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Adicionalmente, las características de esta población fueron: menores de 13 años al diagnóstico, sin características de pronóstico adverso (estadio 3 del sistema nervioso central (SNC-3), amplificación intracromosomal del cromosoma 21, KMT2A (MLL), hipodiploidia (< 44 cromosomas o índice de ADN < 0.81)) y sin enfermedad mínima residual (< 0.01%) en la médula ósea (MO) al día 29. Se utilizó un protocolo modificado Berlín-Fráncfort-Múnich (BFM-M) y solo se incluyeron pacientes con estadio SNC-1 y SNC-2.
 - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/hidrocortisona/citosina arabinosa. La dosis varió por edad: 1-1.99 años, 8 mg/8mg/16 mg; 2-2.99 años, 10 mg/10 mg/20 mg; 3-8.99 años, 12 mg/12 mg/24 mg; y ≥9 años, 15 mg/15 mg/30 mg, respectivamente.
 - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado Berlín-Fráncfort-Múnich (BFM-M). MTX-IT dosis por edad: 1-1.99 años, 8 mg; 2-2.99 años, 10 mg; 3-8.99 años, 12 mg; ≥9 años, 15 mg, respectivamente.
 - El **desenlace** se define como el tiempo transcurrido desde el enrolamiento hasta la muerte o hasta la fecha del último contacto para los pacientes que están vivos. El tiempo de medición fue de 5 años.
- Recaída
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.

- La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
- El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
- El **desenlace** fue la evaluación recaída total, recaída del SNC, recaída de la MO y recaída combinada. El tiempo de medición fue de 5 años.
- Calidad de vida
 - No se encontró evidencia para este desenlace
- Sobrevida libre de enfermedad
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
 - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El desenlace se define como el tiempo desde el final de la inducción de la aleatorización hasta el primer evento (recaída, segunda neoplasia maligna, muerte) o la fecha del último contacto para los pacientes que no tienen eventos. El tiempo de medición fue de 5 años.
- Remisión completa
 - No se encontró evidencia para este desenlace
- Encefalopatía (grado 3, 4, 5)
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
 - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El desenlace se define como trastorno caracterizado por un proceso patológico que afecta al cerebro. El grado 3 corresponde a síntomas graves que limitan las actividades diarias de autocuidado. El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales que requieren una intervención urgente. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.

- Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5)
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
 - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El desenlace se define como trastorno caracterizado por daño o disfunción de los nervios motores periféricos y/o nervios sensoriales periféricos. El grado 3 corresponde a síntomas graves que limitan las actividades diarias de autocuidado (ADL). El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales que requieren una intervención urgente. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.

- Convulsiones (grado 3, 4, 5)
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
 - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
 - El desenlace se define como trastorno caracterizado por contracciones repentinas e involuntarias del músculo esquelético de origen cerebral o del tronco del encéfalo. El grado 3 corresponde a la aparición de nuevas convulsiones (parciales o generalizadas) o múltiples convulsiones a pesar de la intervención médica. El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales, como convulsiones prolongadas y repetitivas. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.

- Función cognitiva
 - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
 - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
 - La **población** estuvo compuesta por una subpoblación proveniente del estudio AALL1131 y del estudio AALL0932 cuyos detalles se han precisado previamente. Para este desenlace solo se incluyeron aquellos que aceptaron participar de él.



- La **intervención** incluyó TIT y se aplicó a un total de 866 sujetos en el grupo A, siguiendo el protocolo BFM-M.
- El **comparador** incluyó MTX-IT y se aplicó a un total de 868 sujetos en el grupo B, siguiendo el protocolo modificado BFM-M.
- El desenlace fue evaluado a través del instrumento Función neurocognitiva-Cogstate (Tiempo de reacción/velocidad de procesamiento, atención Visual, Memoria de trabajo) y Behavior Rating Inventory of Executive Functioning-BRIEF (Regulación conductual y metacognición). El tiempo de medición fue de 5 años.

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

| Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto Intervención: Terapia intratecal triple (TIT) Comparador: Metotrexato intratecal (MTX-IT) Autor: Ricardo Ponce Jáuregui Bibliografía por cada desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: ECA de Salzer 2020 (59) • Sobrevida libre de enfermedad: ECA de Salzer 2020 (59) • Remisión completa: No se encontró información sobre el efecto en este desenlace • Calidad de vida: No se encontró información sobre el efecto en este desenlace • Recaída del SNC: ECA de Salzer 2020 (59) • Eventos adversos: ECA de Salzer 2020 (59) • Función cognitiva: ECA de Salzer 2020 (59) | | | | | | | | |
|--|-------------|--|---|-------------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|---|
| Desenlaces (tiempo de seguimiento) | Importancia | Número y Tipo de estudio | Intervención: Terapia intratecal triple | Comparación: Metotrexato intratecal | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia (IC 95%) | Certeza | Interpretación* |
| BENEFICIOS | | | | | | | | |
| Sobrevida global (Mortalidad) (5 años) | CRÍTICO | ECA (n=1734) | 3.3%* | 3.7%* | RR 0.89 (0.54 a 1.46) | 4 menos por 1000 (de 15 menos a 15 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la mortalidad, aunque la evidencia es incierta. |
| Recaída del SNC (5 años) | CRÍTICO | ECA (n=1734) | 1.0%*** | 1.7%*** | RR 0.15 (0.20 a 1.73) | 15 menos por 1000 (de 14 menos a 13 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^a | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída del SNC, aunque la evidencia es incierta. |
| Calidad de vida | CRÍTICO | No se encontró evidencia para este desenlace | | | | | | |
| Remisión completa | CRÍTICO | No se encontró evidencia para este desenlace | | | | | | |
| Sobrevida libre de enfermedad (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 96.7%** | 96.3%*** | HR 0.80 (0.53 a 1.21) | 13 más por 1000 (de 14 menos a 31 más) | ⊕⊕○○ BAJA ^a | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la sobrevida libre de enfermedad. |
| Recaída total (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 7.0%*** | 5.6%*** | RR 1.25 (0.85 a 1.84) | 14 más por 1000 (de 8 menos a 47 más) | ⊕⊕○○ BAJA ^a | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída global. |
| Recaída de la MO (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 5.2%*** | 2.5%*** | RR 0.59 (0.29 a 1.19) | 27 más por 1000 (de 3 menos a 100 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída de la MO, aunque la evidencia es incierta. |



| | | | | | | | | |
|---|------------|--------------|---|---------------|-----------------------|--|--|--|
| Recaída combinada (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 0.2%*** | 1.1%*** | RR 0.18 (0.02 a 1.59) | 9 menos por 1000 (de 11 menos a 7 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída combinada, aunque la evidencia es incierta. |
| DAÑOS | | | | | | | | |
| Encefalopatía (grado 3, 4, 5) (5 años) | CRÍTICO | ECA (n=1734) | 16/866 (1.8%) | 13/868 (1.5%) | RR 1.20 (0.63 a 2.29) | 3 más por 1000 (de 6 menos a 19 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la encefalopatía, aunque la evidencia es incierta. |
| Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5) (5 años) | CRÍTICO | ECA (n=1734) | 56/866 (6.5%) | 52/868 (6.0%) | RR 1.08 (0.77 a 1.52) | 5 más por 1000 (de 14 menos a 31 más) | ⊕⊕○○ BAJA ^a | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria. |
| Convulsiones (grado 3, 4, 5) (5 años) | CRÍTICO | ECA (n=1734) | 46/866 (5.3%) | 32/868 (3.7%) | RR 1.43 (0.95 a 2.14) | 16 más por 1000 (de 2 menos a 42 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos las convulsiones, aunque la evidencia es incierta. |
| Ataques isquémicos-transitorios (Todos los grados) (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 3/866 (0.3%) | 5/868 (0.6%) | RR 0.60 (0.14 a 2.56) | 2 menos por 1000 (de 5 menos a 19 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos los ataques isquémico-transitorios, aunque la evidencia es incierta. |
| Accidente cerebrovascular (Todos los grados) (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | 4/866 (0.5%) | 4/868 (0.5%) | RR 1.00 (0.23 a 4.35) | 0 menos por 1000 (de 4 menos a 6 más) | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, probablemente no modificaremos los accidentes cerebrovasculares. |
| Función cognitiva (5 años) | IMPORTANTE | ECA (n=1734) | <p>En la ECA evaluada se encontró que controlando el desempeño al final de la consolidación, no hubo diferencias significativas en el tiempo de reacción (puntaje z promedio de detección para MTX IT, -0.75 vs. TIT promedio, -0.81; P = 0.40), atención visual (puntaje z promedio de identificación para MTX IT, -0.93 vs. TIT promedio, -0.72; P = 0.08) o puntajes de memoria de trabajo (puntaje z promedio de velocidad one-back para MTX IT, -0.08 vs. TIT promedio, -0.01; P = 0.28) al final del curso de mantenimiento.</p> <p>En relación al funcionamiento cognitivo y conductual reportado por los padres en el BRIEF, no hubo diferencias significativas en las calificaciones de los padres sobre la regulación conductual de los participantes (puntaje T promedio del Índice de Regulación Conductual, 53.3 vs. 52.9 para MTX IT e TIT, respectivamente; P = 0.28) o la metacognición (puntaje T promedio del Índice de Metacognición, 51.0 vs. 52.2 para MTX IT e TIT, respectivamente; P = 0.76) al final del curso de mantenimiento en función del tratamiento, controlando las calificaciones al final de la consolidación.</p> | | | ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b} | Al brindar la intervención TIT en lugar de la intervención MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la función cognitiva, aunque la evidencia es incierta. | |

IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; HR: Hazard ratio



*El porcentaje fue hallado por el metodólogo, este porcentaje responde a la tasa de mortalidad.

**Tasa Sobrevivida libre de eventos a 5 años.

***La tasa de incidencia acumulada de recaída en 5 años.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

- a. Alto riesgo de sesgo en el estudio
- b. Por imprecisión

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

Presentación

| | |
|--|--|
| 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? | |
| Población: | Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto |
| Intervención: | Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) |
| Comparador: | Metotrexato intratecal |
| Desenlaces: | <p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Recaída del SNC • Calidad de vida • Remisión completa • Encefalopatía (grado 3,4 ,5) • Neuropatía, motor o sensorial • Convulsiones <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de enfermedad • Eventos adversos • Ataques isquémicos transitorios • Accidente cerebrovascular • 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 ○ Se desconoce | Sobrevida Global (Mortalidad) (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.89 (0.54 a 1.46) | 4 menos por 1000 (de 15 menos a 15 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | En pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que los desenlaces fueron estadísticamente no significativos) |
| | Sobrevida libre de enfermedad (5 años) | ECA (n=1734) | HR 0.80 (0.53 a 1.21) | 13 más por 1000 (de 14 menos a 31 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Recaída del SNC (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.15 (0.20 a 1.73) | 15 menos por 1000 (de 14 menos a 13 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Recaída total (5 años) | ECA (n=1734) | RR 1.25 (0.85 a 1.84) | 14 más por 1000 (de 8 menos a 47 más) | ⊕⊕○○ BAJA | |

| | | | | |
|----------------------------|--|---------------------------------|--|------------------|
| Recaída de la MO (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.59 (0.29 a 1.19) | 27 más por 1000 (de 3 menos a 100 más) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Recaída combinada (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.18 (0.02 a 1.59) | 9 menos por 1000 (de 11 menos a 7 más) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Remisión completa | No se encontró evidencia para el desenlace | | | |
| 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 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Se desconoce | Encefalopatía (grado 3, 4, 5) (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.89 (0.54 a 1.46) | 4 menos por 1000 (de 15 menos a 15 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | En pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que los desenlaces fueron estadísticamente no significativos) |
| | Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5) (5 años) | ECA (n=1734) | HR 0.80 (0.53 a 1.21) | 13 más por 1000 (de 14 menos a 31 más) | ⊕⊕○○ BAJA | |
| | Convulsiones (grado 3, 4, 5) (5 años) | ECA (n=1734) | RR 1.25 (0.85 a 1.84) | 14 más por 1000 (de 8 menos a 47 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Ataques isquémicos-transitorios (Todos los grados) (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.15 (0.20 a 1.73) | 15 menos por 1000 (de 14 menos a 13 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Accidente cerebrovascular (Todos los grados) (5 años) | ECA (n=1734) | RR 0.18 (0.02 a 1.59) | 9 menos por 1000 (de 11 menos a 7 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Función cognitiva (5 años) | ECA (n=1734) | No hubo diferencias significativas en el tiempo de reacción, atención visual y puntajes de memoria de trabajo. En relación con el funcionamiento cognitivo y conductual reportado por los padres en el BRIEF, no hubo diferencias significativas | | ⊕○○○ MUY BAJA | |

3. Certeza global de la evidencia:

¿Cuál es la certeza global de la evidencia?

| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|--|-----------|-----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido | Desenlaces (tiempo de seguimiento) | Importancia | Certeza | |
| | Sobrevida global (Mortalidad) | CRÍTICO | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Recaída del SNC | CRÍTICO | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Encefalopatía (grado 3, 4, 5) | CRÍTICO | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5) | CRÍTICO | ⊕⊕○○ BAJA | |
| | Convulsiones (grado 3, 4, 5) | CRÍTICO | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| | Remisión completa | CRÍTICO | No se encontró evidencia para este desenlace | |
| Calidad de vida | CRÍTICO | No se encontró evidencia para este desenlace | | |
| 4. Información disponible de los desenlaces: | | | | |
| ¿Se cuenta con información disponible para todos los desenlaces críticos e importantes para los pacientes? | | | | |
| Juicio | Evidencia | | Consideraciones adicionales | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Sí | | | El GEG consideró que probablemente sí se cuenta con información disponible para todos los desenlaces críticos e importantes para los pacientes. Si bien no se encontró evidencia para los desenlaces de remisión completa y calidad de vida, si se encontró evidencia para la mayoría de los desenlaces. | |
| 5. Balance de los beneficios y daños: | | | | |
| ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? | | | | |
| Juicio | Evidencia | | Consideraciones adicionales | |
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Se desconoce | Criterio | Juicio | El GEG consideró que el balance probablemente favorece al comparador. Aunque los beneficios y los daños son triviales en ambos, concluyeron que el comparador, al incluir un solo medicamento frente a los tres de la intervención, sería menos tóxico para el paciente. Además, consideraron que el beneficio trivial no justificaba exponer al paciente a riesgos adicionales. | |
| | Beneficios | Trivial | | |
| | Daños | Trivial | | |
| | Desenlaces importantes para los pacientes | Si | | |
| | Certeza de la evidencia | Muy baja | | |
| 6. Uso de recursos (costos) | | | | |
| ¿Qué tan grandes son los costos de la intervención frente al comparador? | | | | |
| 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 | | | | | El GEG consideró que la diferencia entre brindar la intervención frente al comparador no es muy significativa, ya que las diferencias observadas son pequeñas. Además, el GEG determinó que la adición de 162.46 soles no impactaría de manera significativa en el costo-beneficio de la intervención, lo que llevó a una deliberación que concluyó que ambos costos son similares. |
| | Uso de recursos | S/ 2065.29 | S/ 4683.24 | S/ 186,32 más por cada paciente | S/ 18,632.00 | |
| | Eventos adversos | Encefalopatía 1.8% Neuropatía motor o sensorial 6.5% Convulsiones 5.3% Costo :S/ 572.88 | Encefalopatía 1.5% Neuropatía motor o sensorial 6% Convulsiones 3.7% Costo :S/ 478.12 | S/ 94,77 más por cada paciente | S/ 9,477.00 | |
| | Costo Total | | | S/ 281.09 | S/ 28,109.00 | |
| | UIT | | | 0.05 | 5.46 | |

7. Aceptabilidad

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

| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí | La mayoría de los efectos adversos asociados a Terapia Intratecal Triple son no significativo. No obstante, Olmos et al 2017 (61), destaca que la administración de la Terapia Intratecal Triple requiere un monitoreo cercano para minimizar el riesgo de toxicidad, especialmente en pacientes hospitalizados o mayores de tres años. | Personal de salud: <ul style="list-style-type: none"> ● Ya vienen realizando la terapia intratecal triple, por lo tanto, es aceptable. Pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ● El GEG comenta que la TIT puede generar cierta incomodidad en los pacientes durante su administración. Aunque la mayoría de los efectos adversos asociados con la TIT suelen ser leves o no significativos, existe un riesgo potencial de toxicidad que requiere atención. Por ende, el GEG considera que la TIT probablemente sí es aceptable. |

8. Factibilidad

¿La intervención es factible de implementar?

| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
|--|-----------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí | | El GEG consideró que este fármaco está disponible en la mayoría de los hospitales, por lo que sí sería factible . |

Resumen de los juicios

| | JUICIOS | | | | | |
|---|-------------------------|--|---|--|--|---|
| 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 |
| BALANCES 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 de riesgo alto, los beneficios de la intervención en relación con el uso del comparador se consideraron triviales (debido a la ausencia de efectos significativos en los desenlaces de interés). Asimismo, los daños asociados a la intervención también se consideraron triviales (ya que no se encontró una asociación significativa en los desenlaces relevantes). En este contexto, el grupo de trabajo concluyó que el balance de los efectos probablemente favorecería al comparador, dado que la intervención requería el uso de tres medicamentos, mientras que el comparador permitía utilizar solo uno, lo que podría reducir la toxicidad derivada de la terapia. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación a favor del uso de metotrexato intratecal como profilaxis para el sistema nervioso central.</p> | <p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto, sugerimos brindar solo metotrexato intratecal como profilaxis para el sistema nervioso central.</p> <p>Recomendación condicional a favor del comparador</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u> Esta recomendación será considerada solamente en aquellos pacientes clasificados en los estadios SNC 1 y SNC 2.</p> <p>Estadio del SNC 1 (negativo):</p> <ul style="list-style-type: none"> No existe evidencia clínica de afectación del sistema nervioso central, incluida la parálisis del nervio craneal, que pueda atribuirse de manera inequívoca a la leucemia. |

| | |
|--|---|
| <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 recalcó que esta recomendación solo debería ser considerada los estadios SNC-1 y SNC-2, ya que solo hubo evidencia para estos estadios.</p> | <ul style="list-style-type: none"> No se dispone de evidencia imagenológica, ya sea por tomografía computarizada o resonancia magnética, de anomalías en el sistema nervioso central que puedan atribuirse de manera inequívoca a la leucemia. Hallazgo de fondo de ojo normal. Líquido cefalorraquídeo libre de blastos junto con la ausencia de cualquier otra evidencia de leucemia del sistema nervioso central. <p>Estadio del SNC 2 (negativo):</p> <ul style="list-style-type: none"> Se identificaron blastos de manera inequívoca y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) $\leq 100:1$ en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR), con un recuento celular de $\leq 5/\mu\text{L}$. Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera no traumática y el LCR no presenta contaminación por sangre. Se identificaron linfoblastos y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) $> 100:1$ en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera traumática y el LCR presenta contaminación por sangre. Una punción lumbar (PL) traumática, con líquido cefalorraquídeo (LCR) contaminado con sangre, se asocia con un recuento inicial de glóbulos blancos (GB) superior a $50,000/\mu\text{L}$. |
|--|---|

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

| Justificación | BPC |
|--|---|
| <p>Evidencia: El GEG evaluó la evidencia disponible y determinó que no se halló información específica sobre el uso de la terapia intratecal triple en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de linaje T y linaje B en estadio SNC-3. Por lo tanto, el GEG decidió desarrollar una BPC dirigida a esta población, siguiendo las directrices institucionales y basándose en los protocolos de los estudios IC-BFM 2009 (28) y el protocolo COG (62).</p> | <p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje T de riesgo alto y de linaje B en estadio SNC-3, seguir las indicaciones establecidas en los protocolos institucionales.</p> |