

## IV.6 Pregunta 6. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de mantenimiento ¿se debería brindar pulsos de vincristina y dexametasona en adición a mercaptopurina y metotrexato?

### Introducción

Los pacientes con LLA generalmente requieren una terapia de continuación prolongada, las razones de ello son aun pobremente conocidas (6).

Actualmente, el tratamiento de mantenimiento estándar incluye mercaptopurina y metotrexato, fármacos antimetabolitos que promueven la muerte celular de las células leucémicas (63). La incorporación de pulsos de vincristina, que interfiere con la formación de microtúbulos, y dexametasona, un corticosteroide con potentes efectos antiinflamatorios y citotóxicos, podría intensificar el control de la enfermedad residual (64).

Por ende, el GEG consideró relevante priorizar esta pregunta para valorar los beneficios y daños de la adición de pulsos de vincristina y dexametasona a la terapia de mantenimiento estándar.

### 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
6	Pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento	Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato / Solo mercaptopurina y metotrexato	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Recaída</li> <li>• Infección fatal</li> <li>• Osteonecrosis</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia de eventos</li> <li>• Hiperglucemia grado 3 o 4</li> <li>• Neumonía grado 3 o 4</li> <li>• Neuropatía grado 3 o 4</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: Guolla 2023 (65) y Eden 2010 (66). 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)
Guolla et al, 2023	14/16	Febrero 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global (5 ECA)</li> <li>• Recaída total (6 ECA)</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de eventos (6 ECA)</li> <li>• Osteonecrosis (3 ECA)</li> <li>• Neuropatía (3 ECA)</li> </ul>
Eden et al, 2010	3/16	2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte (1 ECA)</li> <li>• Tasa de evento (1 ECA)</li> <li>• Recaída total (1 ECA)</li> </ul>

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

La RS de Guolla et al, 2023 (65) incluye en el MA estudios con comparadores diferentes a los que se priorizó para esta pregunta, por ende, se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Guolla 2023 (65) y realizar MA con los estudios que respondían directamente a la pregunta. En esta búsqueda, se encontró 1 ECA (67):

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Qiu 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Recaída total</li> <li>• Tasa de eventos</li> <li>• Infección fatal (Infección grado 5)</li> </ul>

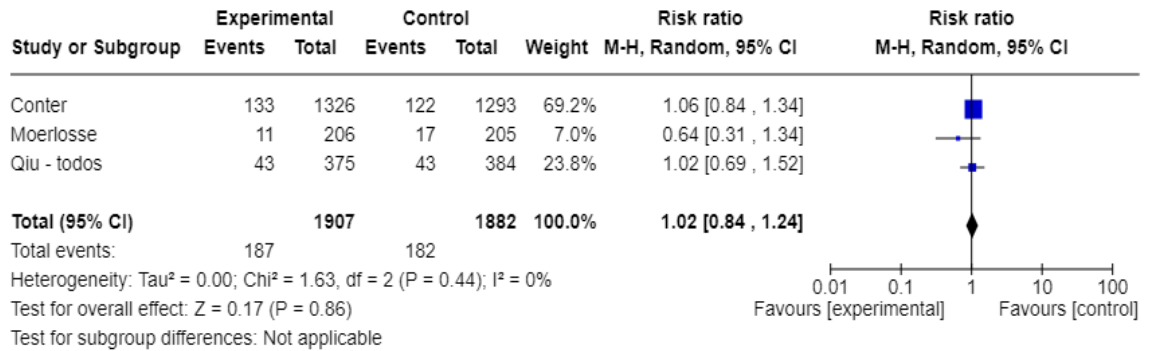
\*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el **Anexo N° 3**

### Evidencia por cada desenlace:

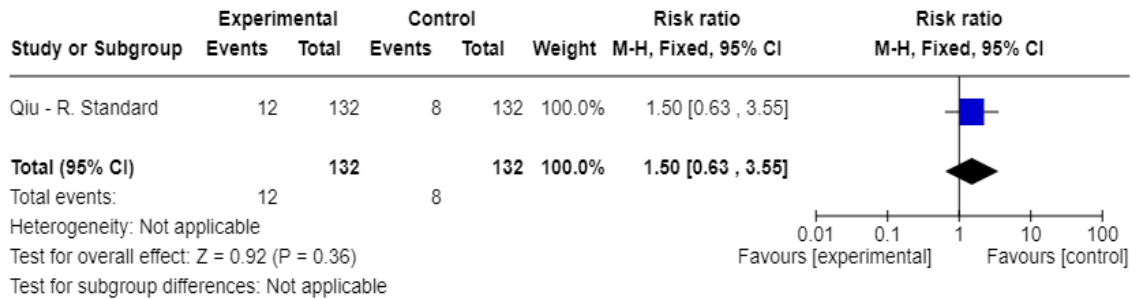
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de mortalidad fue definido como muerte por cualquier motivo.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

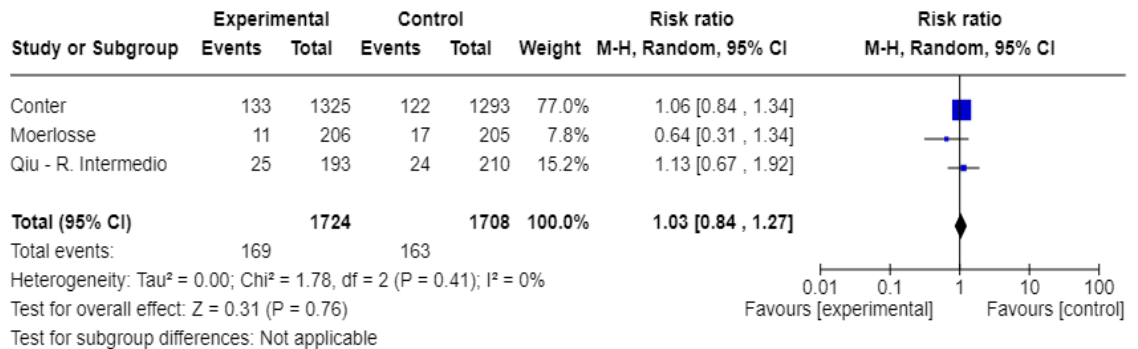
### Mortalidad (Todos los riesgos)



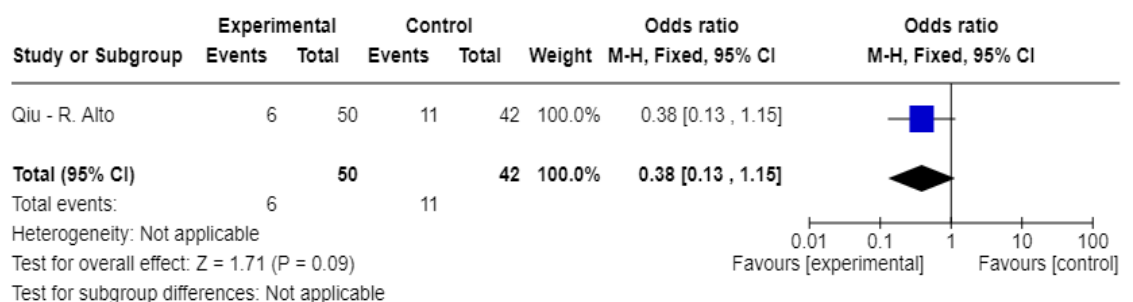
### Mortalidad (Riesgo Estándar)



### Mortalidad (Riesgo intermedio)

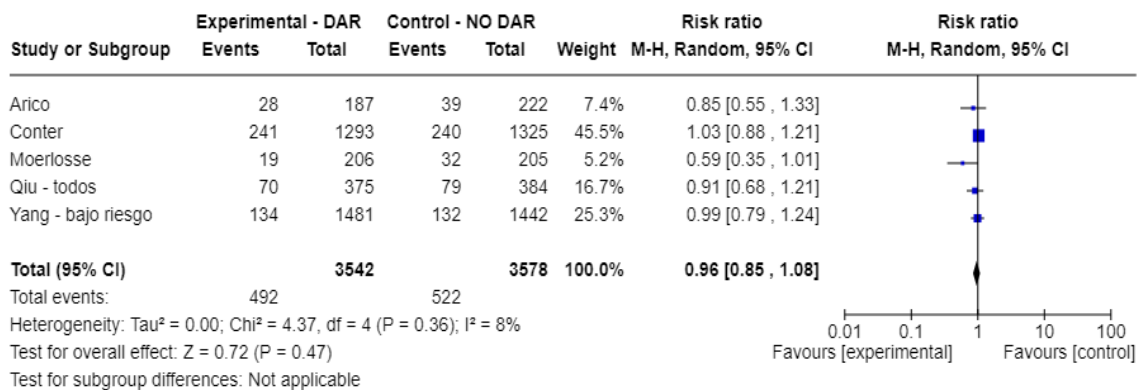


### Mortalidad (Riesgo Alto)

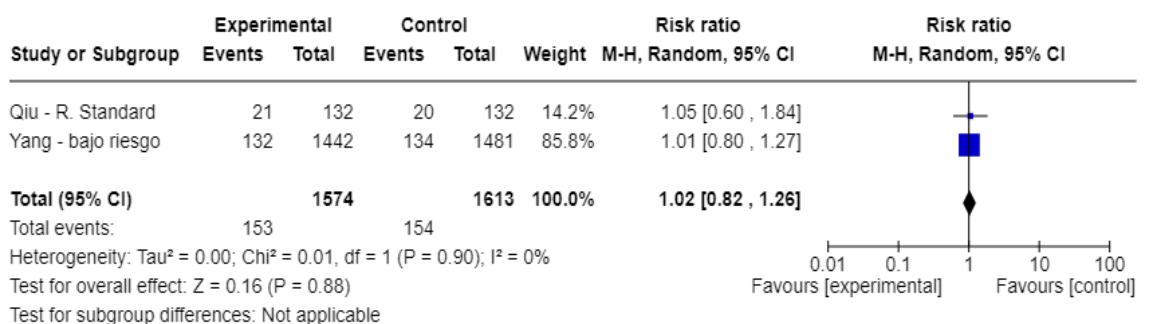


- **Recaída**
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de recaída fue definido como la aparición de enfermedad después de remisión completa.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

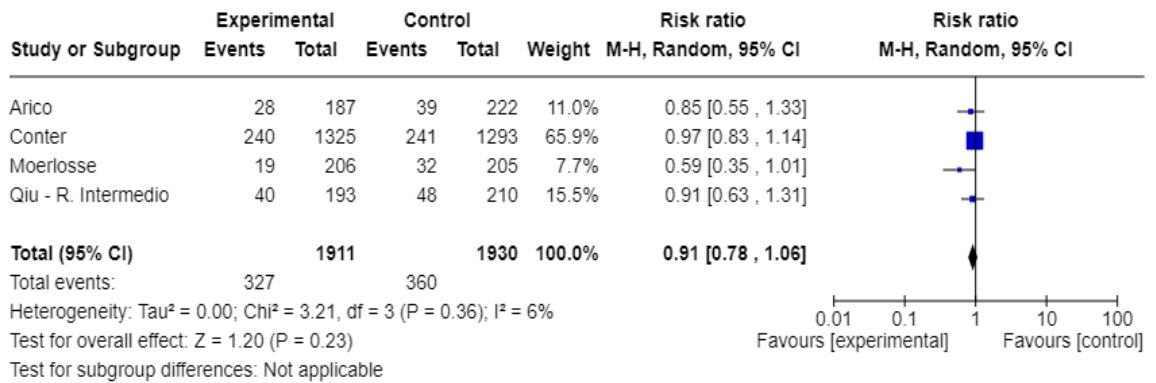
#### Recaída (Todos los riesgos)



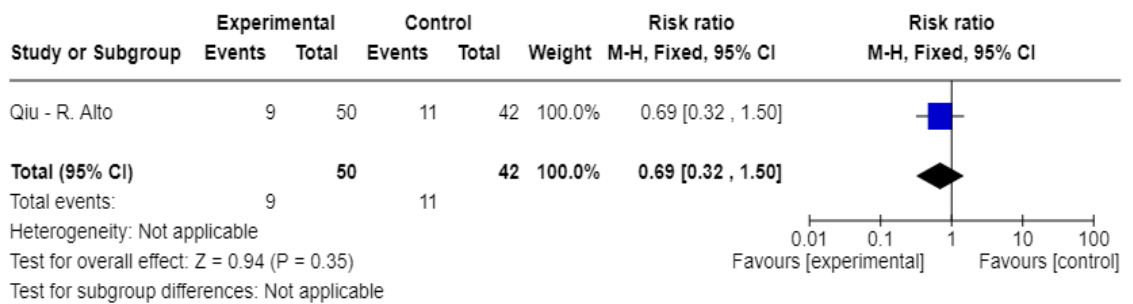
#### Recaída (Riesgo Estándar)



### Recaída (Riesgo intermedio)



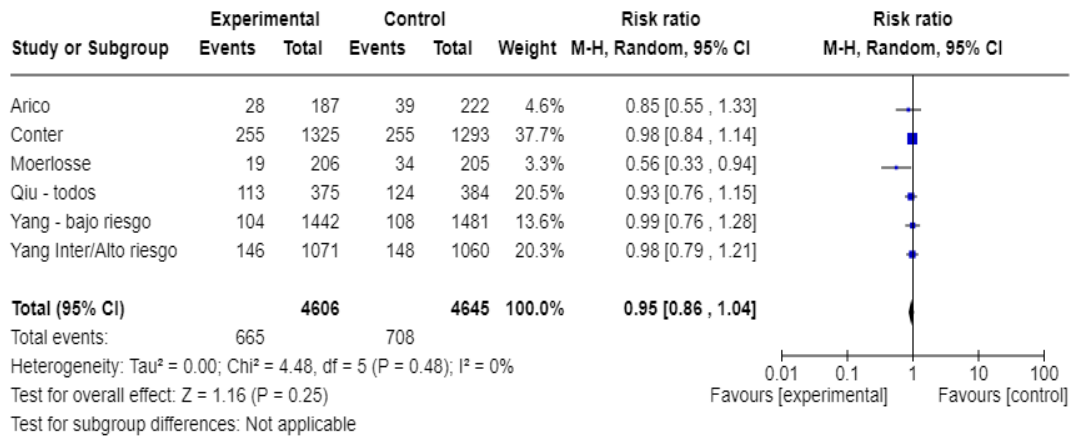
### Recaída (Riesgo Alto)



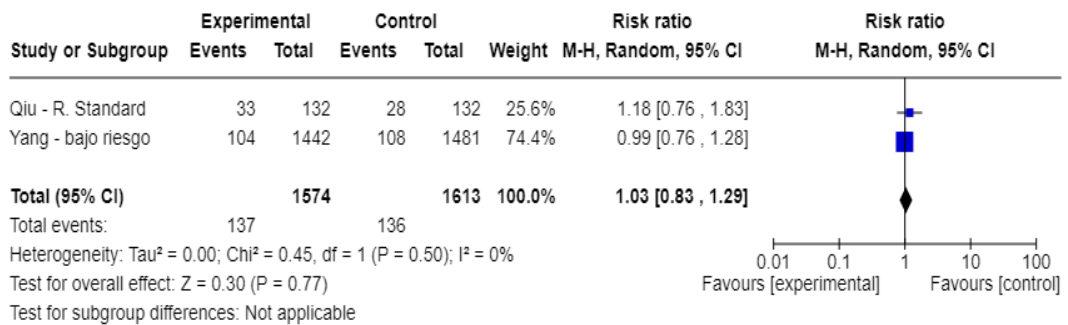
- Incidencia de eventos

- Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
- Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
  - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
  - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
  - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
  - El **desenlace** de eventos es un desenlace compuesto que incluye recaída, segunda malignidad y mortalidad. En algunos ECA se incluye el evento de refractariedad.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

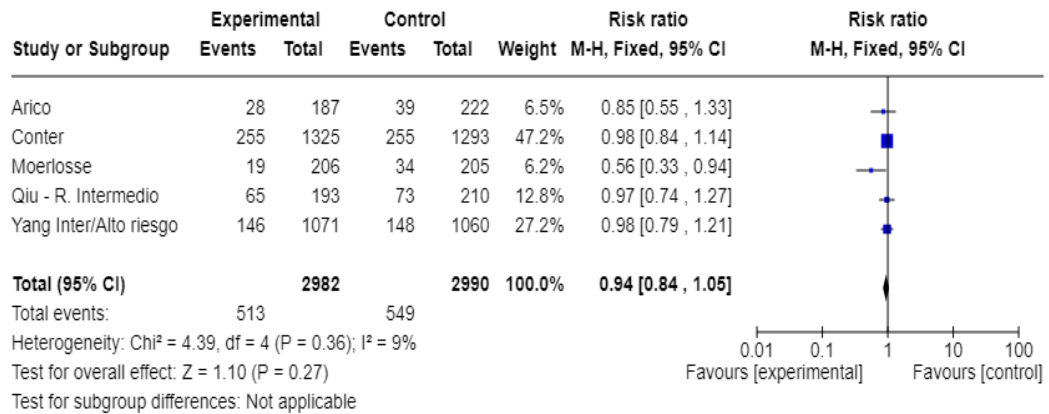
### Incidencia de eventos (Todos los riesgos)



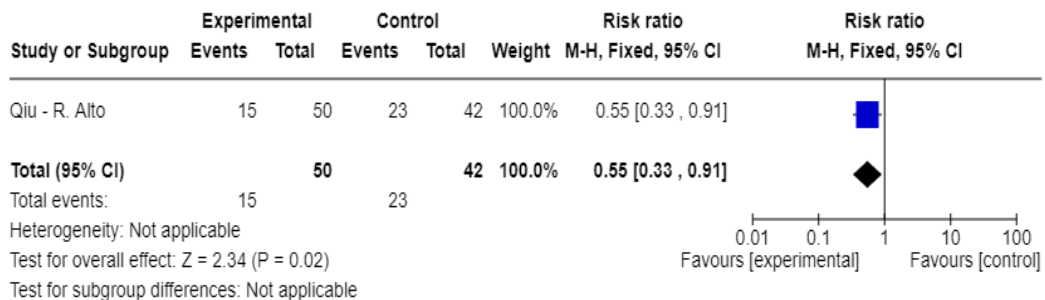
### Incidencia de eventos (Riesgo Estándar)



### Incidencia de eventos (Riesgo intermedio)



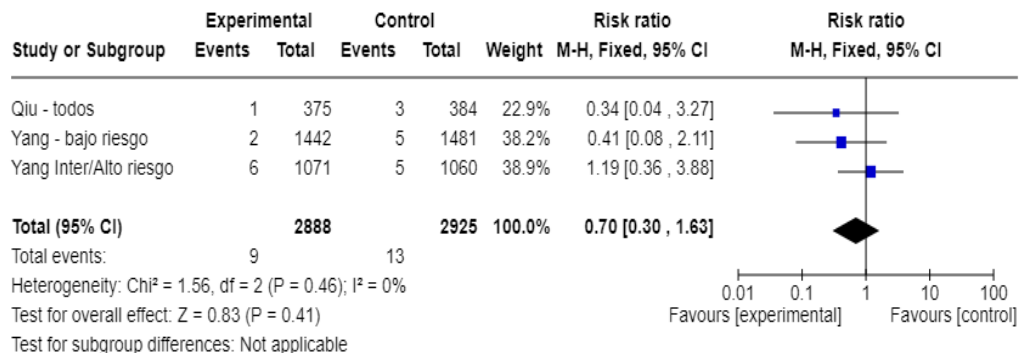
### Incidencia de eventos (Riesgo Alto)





- Infección fatal

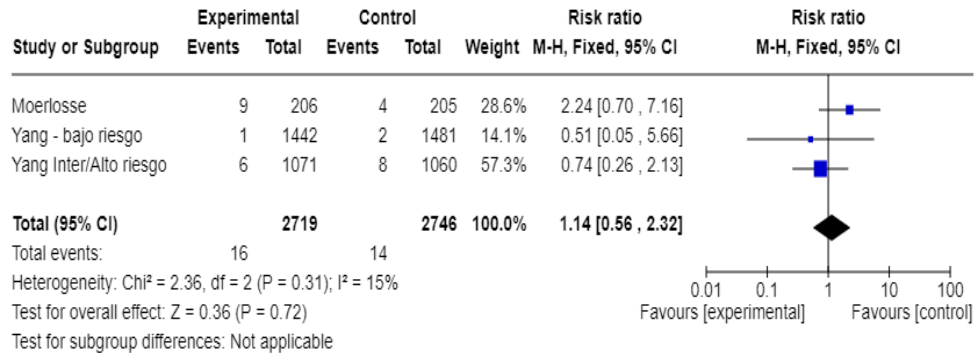
- Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
- Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
  - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
  - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
  - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
- El **desenlace** de infección fatal fue definido como infección grado 5, que deriva en muerte del paciente.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



- Osteonecrosis

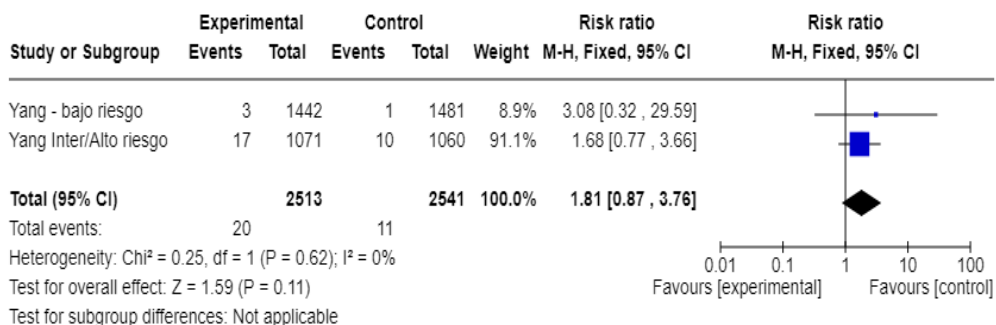
- Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
- Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
  - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
  - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.

- El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
- El **desenlace** de osteonecrosis fue definido como el diagnostico de osteonecrosis de cualquier grado.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



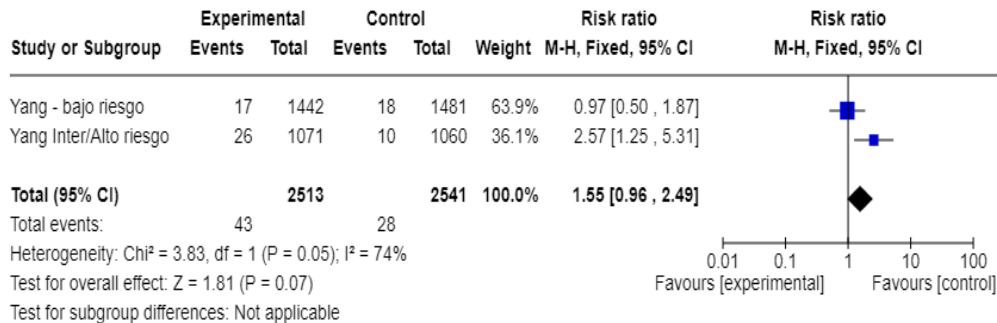
- **Hiperglucemia grado 3 o 4**

- Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
- Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
  - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
  - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
  - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
  - El **desenlace** de Hiperglucemia grado 3 o 4 fue definido como elevación de la glucosa mayor a 250 mg/dL o 500 mg/dL.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



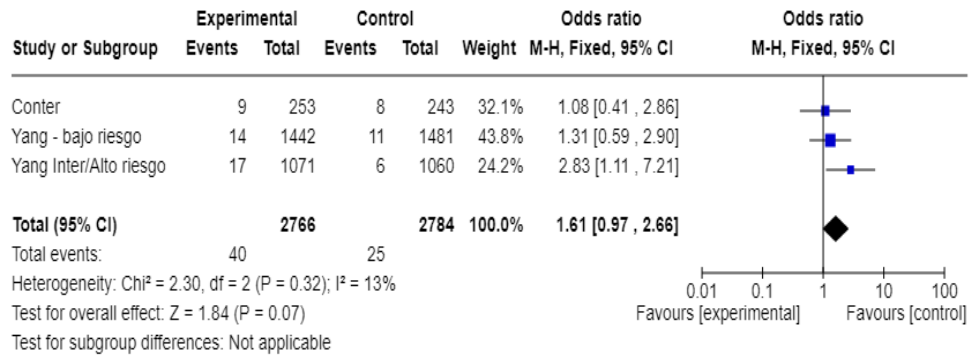


- Neumonía grado 3 o 4
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de Neumonía grado 3 o 4 fue como una neumonía severa que requiere hospitalización o amenaza la vida.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



- Neuropatía grado 3 o 4
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención incluía** pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m<sup>2</sup>/día por una semana + VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m<sup>2</sup>) diarios y MTX (20 mg/m<sup>2</sup>) durante toda la fase de mantenimiento.

- El **desenlace** de Neuropatía grado 3 o 4 fue definido como el impacto en la funcionalidad del paciente y su calidad de vida.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



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

**Población:** Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de mantenimiento

**Intervención:** Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato

**Comparador:** Solo mercaptopurina y metotrexato

**Autora:** Naysha Becerra-Chauca

**Bibliografía por desenlace:**

- **Mortalidad:** elaboración propia metaanalizando los estudios de la RS de Goulla 2023 (65) (Conter 2007 (26); Moerloose 2010 (68)) y el ECA de Qiu 2023 (67).
- **Recaída:** elaboración propia metaanalizando los estudios de la RS de Goulla 2023 (65) (Arico 2008 (69), Conter 2007 (26); Moerloose 2010 (68), Yang 2021 (bajo riesgo) (70)) y el ECA de Qiu 2023 (67).
- **Tasa de eventos:** elaboración propia metaanalizando los estudios de la RS de Goulla, 2023 2015 (65) (Arico 2008 (69), Conter 2007 (26); Moerloose 2010 (68), Yang 2021 (bajo riesgo) (70)) y el ECA de Qiu 2023 (67).
- **Infección grado 5:** elaboración propia metaanalizando los estudios Qiu 2023 (67); Yang 2021 (bajo e intermedio/alto riesgo) (70)
- **Osteonecrosis:** elaboración propia metaanalizando los estudios Moerloose 2010 (68); Yang 2021 (bajo e intermedio/alto riesgo) (70)
- **Neumonía grado 3 o 4:** elaboración propia metaanalizando los estudios Yang 2021 (bajo e intermedio/alto riesgo) (70)
- **Neuropatía grado 3 o 4:** elaboración propia metaanalizando los estudios Yang 2021 (bajo e intermedio/alto riesgo) (70), Conter et al 2007 (26).
- **Hiperglicemia grado 3 o 4:** elaboración propia metaanalizando los estudios Yang 2021 (bajo e intermedio/alto riesgo) (70)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Pulsos de VCR + DXM	Comparación: No pulsos de VCR + DXM	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
<b>BENEFICIOS</b>								
Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	CRÍTICO	3 ECA (n=3789)	187/1907 (9.8%)	182/1882 (9.7%)	<b>RR: 1.02</b> (0.84 a 1.24)	<b>2 más por 1000</b> (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de mortalidad.
Mortalidad <b>Riesgo Bajo</b> (mediana 6 años)		1 ECA	12/138 (8.7%)	8/132 (6.1%)	<b>RR: 1.50</b> (0.63 a 3.55)	<b>30 más por 1000</b> (de 22 menos a 155 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar podríamos no modificar el riesgo de mortalidad.
Mortalidad <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)		3 ECA	169/1724 (9.8%)	163/1708 (9.5%)	<b>RR: 1.03</b> (0.84 a 1.27)	<b>3 más por 1000</b> (de 15 menos a 26 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,e</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo intermedio podríamos no modificar el riesgo de mortalidad.
Mortalidad <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)		1 ECA	6/50 (12%)	6/50 (12%)	11/42 (26.2%)	<b>RR: 0.38</b> (0.13 a 1.15)	<b>162 menos por 1000</b> (de 228 menos a 39 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c,f</sup>

Recaída <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	CRÍTICO	5 ECA	492/3542 (13.9%)	522/3578 (14.6%)	<b>RR: 0.96</b> (0.85 a 1.08)	<b>6 menos por 1000</b> (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b,c</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Recaída <b>Riesgo Bajo</b> (mediana entre e.7 a 6 años)		2 ECA	153/1574 (9.7%)	154/1613 (9.5%)	<b>RR 1.02</b> (0.82 a 1.26)	<b>2 más por 1000</b> (de 17 menos a 25 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>e,g</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Recaída <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 7.3 años)		4 ECA	327/1911 (17.1%)	360/1930 (18.7%)	<b>RR 0.91</b> (0.78 a 1.06)	<b>17 menos por 1000</b> (de 41 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo intermedio podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Recaída <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)		1 ECA	9/59 (18%)	11/42 (26.2%)	<b>RR: 0.69</b> (0.32 a 1.50)	<b>81 menos por 1000</b> (de 178 menos a 131 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c,d</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Calidad de Vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Tasa de eventos <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	IMPORTANTE	5 ECA	655/4606 (14.2%)	707/4606 (15.2%)	<b>RR 0.95</b> (0.86 a 1.04)	<b>8 menos por 1000</b> (de 21 menos a 6 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>b,c</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Tasa de eventos <b>Riesgo Bajo</b> (mediana entre 3.7 a 6 años)		2 ECA	137/1574 (8.7%)	136/1613 (8.4%)	<b>RR 1.03</b> (0.83 a 1.29)	<b>3 más por 1000</b> (de 14 menos a 24 más)	⊕⊕○○ BAJA <sup>e,g</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Tasa de eventos <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)		5 ECA	513/2982 (17.2%)	549/2990 (18.4%)	<b>RR 0.94</b> (0.84 a 1.05)	<b>11 menos por 1000</b> (de 29 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>c</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA de riesgo intermedio podríamos no modificar el riesgo de recaída.
Tasa de eventos <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)		1 ECA	15/50 (30%)	23/42 (54.8%)	<b>RR 0.55</b> (0.33 a 0.91)	<b>246 menos por 1000</b> (de 367 menos a 49 menos)	⊕⊕○○ BAJA <sup>c,f</sup>	Por cada 1000 pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto a las que brindemos pulsos de VCR + DXM podría ser que evitemos 246 eventos (IC 95%: -367 a -49).
<b>DAÑOS</b>								
Infección fatal	CRÍTICO	2 ECA	9/2888 (0.3%)	13/2925 (0.4%)	<b>RR 0.70</b> (0.30 a 1.63)	<b>1 menos por 1000</b> (de 3 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,d,h</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de infección fatal.



Osteonecrosis	CRÍTICO	2 ECA	16/2719 (0.6%)	14/2746 (0.5%)	<b>RR 1.14</b> (0.56 a 2.32)	<b>1 más por 1000</b> (de 2 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,d</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de osteonecrosis.
Hiperglucemia grado 3 o 4	IMPORTANTE	1 ECA	20/2513 (0.8%)	11/2541 (0.4%)	<b>RR 1.81</b> (0.87 a 3.76)	<b>4 más por 1000</b> (de 1 menos a 12 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,e</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de hiperglucemia grado 3 o 4
Neumonía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	1 ECA	43/2513 (1.7%)	28/2541 (1.1%)	<b>RR 1.55</b> (0.96 a 2.49)	<b>6 más por 1000</b> (de 0 menos a 16 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,e</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de neumonía grado 3 o 4
Neuropatía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	2 ECA	40/2766 (1.4%)	25/2784 (0.9%)	<b>RR 1.61</b> (0.97 a 2.66)	<b>5 más por 1000</b> (de 0 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b,e</sup>	Al brindar pulsos de VCR + DXM en lugar de no brindarlo a pacientes pediátricos con LLA podríamos no modificar el riesgo de neuropatía grado 3 o 4

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

\*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.

\*\*Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que los estudios presentan sesgo de realización, de selección y de desgaste.
- Se decide disminuir un nivel por inconsistencia debido a que el MA incluye población con diferente estratificación de riesgo y eso influye en el riesgo de presentar algún evento.
- Se decide disminuir un nivel debido a que el estudio presenta riesgo alto de sesgo de realización, de detección y riesgo incierto de sesgo de desgaste.
- Se decide disminuir dos niveles por imprecisión dado que el intervalo de confianza atraviesa los puntos de corte establecidos por GRADE de 0.75 y 1.25.
- Se decide disminuir un nivel por imprecisión dado que el IC 95% atraviesa un punto de corte establecido por GRADE de 1.25
- Se decide disminuir un nivel por imprecisión dado que el IC 95% atraviesa un punto de corte establecido por GRADE de 0.75
- Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que los estudios presentan riesgo de sesgo de realización y detección alto y riesgo de desgaste incierto con leve desbalance de características de los grupos.
- Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo debido a que los estudios presentan riesgo alto de sesgo de realización y de desgaste.

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

### Presentación

<b>Pregunta 6: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de mantenimiento ¿se debería brindar pulsos de vincristina y dexametasona en adición a mercaptopurina y metotrexato?</b>	
<b>Población:</b>	Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de mantenimiento
<b>Intervención:</b>	Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato
<b>Comparador:</b>	Mercaptopurina y metotrexato
<b>Desenlaces:</b>	<p><u>Críticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Recaída</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Infección fatal</li> <li>• Osteonecrosis</li> </ul> <p><u>Importantes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de eventos</li> <li>• Hiperglicemia grado 3 o 4</li> <li>• Neumonía grado 3 o 4</li> <li>• Neuropatía grado 3 o 4</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

<b>1. Magnitud de los beneficios:</b> ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																						
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																				
<p>El GEG consideró que los beneficios variaban y por ende, se decidió emitir dos juicios, uno para el grupo de riesgo estándar e intermedio y otro para el grupo de riesgo alto.</p> <p><b>Riesgo estándar e intermedio</b></p> <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>	<p><b>Riesgo estándar e intermedio</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</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>Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)</td> <td>3 ECA</td> <td>RR: 1.02 (0.84 a 1.24)</td> <td>2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad <b>Riesgo Bajo</b> (mediana 6 años)</td> <td>1 ECA</td> <td>RR: 1.50 (0.63 a 3.55)</td> <td>30 más por 1000 (de 22 menos a 155 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)</td> <td>3 ECA</td> <td>RR: 1.03 (0.84 a 1.27)</td> <td>3 más por 1000 (de 15 menos a 26 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.02 (0.84 a 1.24)	2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA	Mortalidad <b>Riesgo Bajo</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR: 1.50 (0.63 a 3.55)	30 más por 1000 (de 22 menos a 155 más)	⊕○○○ MUY BAJA	Mortalidad <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.03 (0.84 a 1.27)	3 más por 1000 (de 15 menos a 26 más)	⊕⊕○○ BAJA	<p>En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar o intermedio en fase de mantenimiento, los <b>beneficios</b> de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que los resultados de mortalidad, recaída y tasa de eventos no fueron estadísticamente significativos).</p>
	Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																	
	Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.02 (0.84 a 1.24)	2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA																	
	Mortalidad <b>Riesgo Bajo</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR: 1.50 (0.63 a 3.55)	30 más por 1000 (de 22 menos a 155 más)	⊕○○○ MUY BAJA																	
Mortalidad <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.03 (0.84 a 1.27)	3 más por 1000 (de 15 menos a 26 más)	⊕⊕○○ BAJA																		



<p><b>Riesgo alto</b></p> <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>	Recaída <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR: 0.96 (0.85 a 1.08)	6 menos por 1000 (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕○○ BAJA																					
	Recaída <b>Riesgo Bajo</b> (mediana entre e.7 a 6 años)	2 ECA	RR 1.02 (0.82 a 1.26)	2 más por 1000 (de 17 menos a 25 más)	⊕⊕○○ BAJA																					
	Recaída <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 4.7 y 7.3 años)	4 ECA	RR 0.91 (0.78 a 1.06)	17 menos por 1000 (de 41 menos a 11 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO																					
	Calidad de Vida	No se encontró evidencia para el desenlace																								
	Tasa de eventos <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR 0.95 (0.86 a 1.04)	8 menos por 1000 (de 21 menos a 6 más)	⊕⊕○○ BAJA																					
	Tasa de eventos <b>Riesgo Bajo</b> (mediana entre 3.7 a 6 años)	2 ECA	RR 1.03 (0.83 a 1.29)	3 más por 1000 (de 14 menos a 24 más)	⊕⊕○○ BAJA																					
	Tasa de eventos <b>Riesgo intermedio</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR 0.94 (0.84 a 1.05)	11 menos por 1000 (de 29 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO																					
	<p><b>Riesgo Alto</b></p> <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>Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)</td> <td>3 ECA</td> <td>RR: 1.02 (0.84 a 1.24)</td> <td>2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)</td> <td>1 ECA</td> <td>RR: 0.38 (0.13 a 1.15)</td> <td>162 menos por 1000 (de 228 menos a 39 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Recaída <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)</td> <td>5 ECA</td> <td>RR: 0.96 (0.85 a 1.08)</td> <td>6 menos por 1000 (de 22 menos a 12 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table>						Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.02 (0.84 a 1.24)	2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA	Mortalidad <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR: 0.38 (0.13 a 1.15)	162 menos por 1000 (de 228 menos a 39 más)	⊕⊕○○ BAJA	Recaída <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR: 0.96 (0.85 a 1.08)	6 menos por 1000 (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕○○ BAJA
	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																					
	Mortalidad <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	RR: 1.02 (0.84 a 1.24)	2 más por 1000 (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA																					
Mortalidad <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR: 0.38 (0.13 a 1.15)	162 menos por 1000 (de 228 menos a 39 más)	⊕⊕○○ BAJA																						
Recaída <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR: 0.96 (0.85 a 1.08)	6 menos por 1000 (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕○○ BAJA																						
En pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto en fase de mantenimiento, los <b>beneficios</b> de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños (puesto que podría disminuir la tasa de eventos en 246 menos por 1000, IC 95%: -367 a -49).																										

	Recaída <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR: <b>0.69</b> (0.32 a 1.50)	81 menos por 1000 (de 178 menos a 131 más)	⊕○○○ MUY BAJA
	Calidad de Vida	No se encontró evidencia para el desenlace			
	Tasa de eventos <b>Todos los riesgos</b> (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	RR <b>0.95</b> (0.86 a 1.04)	8 menos por 1000 (de 21 menos a 6 más)	⊕⊕○○ BAJA
	Tasa de eventos <b>Riesgo Alto</b> (mediana 6 años)	1 ECA	RR <b>0.55</b> (0.33 a 0.91)	246 menos por 1000 (de 367 menos a 49 menos)	⊕⊕○○ BAJA

**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>○ Grande</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Pequeño</li> <li>● Trivial</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 este caso, debido a que no teníamos datos para cada estrato de riesgo, el GEG consideró emitir un juicio para todos los riesgos.  Por ende, en pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento, los <b>daños</b> de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que los resultados de infección fatal, osteonecrosis, hiperglucemia, neumonía, y neuropatía no fueron estadísticamente significativos)
	Infeción fatal	2 ECA	RR <b>0.70</b> (0.30 a 1.63)	<b>1 menos por 1000</b> (de 3 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Osteonecrosis	2 ECA	RR <b>1.14</b> (0.56 a 2.32)	<b>1 más por 1000</b> (de 2 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Hiperglucemia grado 3 o 4	1 ECA	RR <b>1.81</b> (0.87 a 3.76)	<b>4 más por 1000</b> (de 1 menos a 12 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Neumonía grado 3 o grado 4	1 ECA	RR <b>1.55</b> (0.96 a 2.49)	<b>6 más por 1000</b> (de 0 menos a 16 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
	Neuropatía grado 3 o grado 4	2 ECA	RR <b>1.61</b> (0.97 a 2.66)	<b>5 más por 1000</b> (de 0 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA	

**3. Certeza global de la evidencia**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Ningún estudio incluido</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>	Entre los desenlaces críticos (mortalidad, recaída y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).
	Mortalidad	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	
	Recaída	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	
	Tasa de eventos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	
	Infeción fatal	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Osteonecrosis</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Hiperglucemia grado 3 o 4</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Neumonía grado 3 o grado 4</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Neuropatía grado 3 o grado 4</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> </tbody> </table>	Osteonecrosis	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	Hiperglucemia grado 3 o 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	Neumonía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	Neuropatía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA									
Osteonecrosis	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA																				
Hiperglucemia grado 3 o 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA																				
Neumonía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA																				
Neuropatía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA																				
<b>4. Información disponible de los desenlaces:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																						
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>																				
○ No ● Sí		El GEG consideró que se contó con evidencia para la mayoría de los desenlaces críticos e importantes considerados. No se obtuvo información para el desenlace de calidad de vida. Por ende, concluyeron que sí se consideraron los desenlaces importantes/críticos.																				
<b>5. Balance de los beneficios y daños:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?																						
<b>Juicio</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Consideraciones adicionales</b>																				
Debido a que el GEG consideró que los beneficios variaban, el balance de efecto también variaría por cada estrato de riesgo. Por ende, se decidió emitir dos juicios, uno para el grupo de riesgo estándar e intermedio y otro para el grupo de riesgo alto.  <b>Riesgo estándar e intermedio</b>  ○ 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  <b>Riesgo alto</b>	<b>Riesgo estándar e intermedio</b> <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> <b>Riesgo Alto</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Criterio</th> <th>Juicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beneficios</td> <td>Pequeño</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	Criterio	Juicio	Beneficios	Pequeño	Daños	Trivial	Desenlaces importantes para los pacientes	Sí	Certeza de la evidencia	Muy baja	Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance de los efectos en el estrato de riesgo estándar o intermedio probablemente no favorece a la intervención ni al comparador.  Por otro lado, el GEG consideró que, a diferencia del grupo de riesgo estándar o intermedio, el balance de efectos para el grupo de riesgo alto probablemente favorecería a la intervención ya que consideró que los beneficios serían pequeños y los daños triviales.
Criterio	Juicio																					
Beneficios	Trivial																					
Daños	Trivial																					
Desenlaces importantes para los pacientes	Sí																					
Certeza de la evidencia	Muy baja																					
Criterio	Juicio																					
Beneficios	Pequeño																					
Daños	Trivial																					
Desenlaces importantes para los pacientes	Sí																					
Certeza de la evidencia	Muy baja																					

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece al comparador</li> <li>○ No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>● Probablemente favorece a la intervención</li> <li>○ Favorece a la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>		
---	--	--

**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"> <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>	Tomando en cuenta los costos del uso de recursos y del manejo de los efectos adversos priorizados, el GEG consideró que la adición de 12,768.00 soles al año no generaría un impacto significativo, y por ende, la intervención y el comparador tendrían costos similares.
	<b>Uso de Recurso</b>	S/ 277.61	S/ 251.58	S/ 26 más por cada paciente	S/ 2,600.00	
	<b>Eventos adversos serios</b>	Osteonecrosis 0.6% Neuropatía, motor o sensorial 1.4% Neumonía 1.7% Hiperglicemia 0.8%  Costo: S/ 310.28	Osteonecrosis 0.5% Neuropatía, motor o sensorial 0.9% Neumonía 1.1% Hiperglicemia 0.4%  Costo: S/ 208.60	S/ 101.68 más por cada paciente	S/ 10,168.00	
	<b>Costo Total</b>			S/ 127.68	S/ 12,768.00	
	<b>UIT</b>			0.02	2.48	

**7. Aceptabilidad:**

¿La intervención 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>	El estudio de Tulstrup et al 2016 (71), concluyó que los padres de los pacientes menores tienden a aceptar más los tratamientos intensificados que los pacientes de entre 7 a 12 años que suelen rechazar más los tratamientos intensificados.	<b>Personal de salud:</b> - Los pulsos de VCR + DXM son actualmente administrado por un grupo de los profesionales de salud, especialmente en pacientes de riesgo alto, por lo que sería un tratamiento aceptado.  <b>Pacientes:</b> - Según la evidencia encontrada y la experiencia de los miembros del GEG, la aceptabilidad de intensificar o aumentar el tratamiento variaría según el grupo etario. A mayor edad, mayor probabilidad de

		rechazar el tratamiento intensificado.  Tomando en cuenta todo ello, el GEG consideró que la intervención probablemente sería aceptable.
<b>8. Factibilidad:</b> ¿La intervención 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>	<b>Disponibilidad y restricciones:</b> Los fármacos están disponibles en el PNUME, y son usados por un grupo de profesionales de salud.	<b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que los fármacos están disponibles en el PNUME.  <b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere de especialistas para poder ser brindada y monitorizada adecuadamente. Lo que podría llevar a que se centralice la atención en los lugares donde se disponen de dichos especialistas.  Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención sí sería factible.

### Resumen de los juicios para el estrato de riesgo estándar y riesgo intermedio

	JUICIOS					
	Se desconoce	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	
<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
----------------------------	-------------------------	---	--	---	--	---

### Resumen de los juicios para el estrato de riesgo alto

	JUICIOS					
	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
<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 justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
<b>Recomendación para el grupo de riesgo estándar e intermedio</b>	
<p><b>Dirección:</b> En pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda en fase de mantenimiento, los beneficios y daños de la intervención en comparación con el uso del comparador se consideraron triviales, debido a que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los desenlaces de interés. Por lo tanto, el balance de los efectos no favoreció ni a la intervención ni al comparador. Sin embargo, considerando el uso de una menor cantidad de medicación, el GEG emitió una recomendación a favor del uso de mercaptopurina en combinación con metotrexato.</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar o intermedio en fase de mantenimiento, sugerimos brindar solo mercaptopurina más metotrexato.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor del comparador</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: muy baja</b></p> <p>⊕○○○</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><b>Recomendación para el grupo de riesgo alto</b></p>	
<p><b>Dirección:</b> En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto en fase de mantenimiento, los beneficios de la intervención en comparación con el uso del comparador se consideraron pequeños (aunque se evidenció una reducción significativa en la tasa de eventos). Por otro lado, los daños fueron considerados triviales, dado que no se observaron diferencias significativas. En consecuencia, el balance de los efectos probablemente favoreció a la intervención. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación <b>a favor</b> de la intervención.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <p>El GEG decidió incluir una consideración adicional para especificar la dosis de los pulsos de vincristina y dexametasona, basada en la evidencia disponible (67).</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto en fase de mantenimiento, sugerimos administrar pulsos de vincristina y dexametasona de manera adicional a la terapia con mercaptopurina y metotrexato.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: muy baja</b></p> <p>⊕○○○</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosificación de los pulsos de vincristina y dexametasona durante la fase de mantenimiento en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA es la siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Se administra mercaptopurina (6-MP) a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> diarios y metotrexato (MTX) a 20 mg/m<sup>2</sup> semanales durante 7 semanas consecutivas. Posteriormente, en la semana 8, se aplica una dosis de vincristina (VCR) de 1,5 mg/m<sup>2</sup> y dexametasona (DEX) a 6 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días, sin administración de 6-MP ni MTX. Se programan 9 pulsos a intervalos de 7 semanas durante las primeras 72 semanas de la terapia de mantenimiento. Luego de completar las 72 semanas, se continúa con el mismo esquema de quimioterapia de mantenimiento, sin pulsos, durante 2 semanas adicionales.</li> </ul> </li> </ul>

#### IV.7 Pregunta 7. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en primera remisión ¿cuáles son los criterios para ser candidatos a trasplante de progenitoras hematopoyéticas (TPH)?

##### Introducción

El pronóstico de los niños y adolescentes con LLA ha mejorado significativamente en las últimas décadas, con tasas de supervivencia libre de eventos a 5 años que superan el 80% (57). Este éxito se atribuye al uso de regímenes de quimioterapia más complejos y a la identificación de factores clínicos y biológicos que permiten adaptar el tratamiento al riesgo de cada paciente. Sin embargo, algunos subgrupos de riesgo alto o aquellos con recaídas continúan presentando malos resultados con quimioterapia sola, lo que hace que el TPH siga siendo una opción curativa clave.