

Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?

Conceptos previos

El GEG definió como adolescentes y adultos jóvenes a aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 15 a 35 años, pudiéndose ampliar el rango hasta los 40 años dependiendo del estado general del paciente según criterio del médico tratante.

Justificación de la pregunta:

Los adolescentes y adultos jóvenes son un grupo de transición entre la población pediátrica y adulta que comparte características de ambos grupos. Esto hace posible que dentro de este grupo etario se haya propuesto el uso de los protocolos de manejo “pediátricos” y “para adultos” (14).

Los protocolos “pediátricos”, en comparación con los protocolos “para adultos”, constan de regímenes de tratamiento más intensivos debido a que utilizan mayores dosis de drogas citostáticas como metotrexato y asparaginasa, incluyen más cursos de reinducción y consolidación, y tienen fases de mantenimiento más extensas (14, 29, 30).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

| Pregunta PICO N° | Paciente / Problema | Intervención / Comparación | Desenlaces |
|------------------|--|----------------------------|---|
| 2 | Pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA | Protocolos de manejo | <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de eventos • Supervivencia global • Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo. • Remisión completa post-inducción. • Tasa de recaída. • Mortalidad no relacionada a la recaída. • Remisión completa. |

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontró la RS de Ram 2012 (31). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

| RS | Puntaje en AMSTAR 2 | Fecha de la búsqueda (mes y año) | Número de estudios que responden la pregunta de interés | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS |
|----------|---------------------|----------------------------------|---|---|
| Ram 2012 | 12 | Mayo 2011 | 11 estudios observacionales | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al periodo de seguimiento más largo. • Remisión completa post-inducción. • Supervivencia libre de eventos. • Tasa de recaída. • Mortalidad sin recaída |

Resumen de la evidencia:

- Mortalidad por cualquier causa a 3 años de seguimiento y al término del estudio:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontraron ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Ram 2012 incluyó 11 estudios observacionales (n=2489) en los cuales se comparó el uso de protocolos inspirados en regímenes pediátricos versus el uso de protocolos para adultos en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA.
 - Para el desenlace de mortalidad por cualquier causa a 3 años, evaluó 8 estudios observacionales (n=1956) y encontró que el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que fueron tratados con protocolos “pediátricos” fue 42% menor en comparación con aquellos que fueron tratados con protocolos “para adultos” (RR: 0.58, IC 95%: 0.51-0.67).
 - Para el desenlace de mortalidad por cualquier causa al término del estudio, evaluó 10 estudios observacionales (n=2246) y encontró que la mortalidad en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” fue 41% menor en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR: 0.59, IC 95%: 0.52-0.66).
 - Uno de los estudios incluidos en el análisis contaba con participación de pacientes adultos y contribuía a la heterogeneidad. Cuando se excluyó dicho estudio, se encontró que la reducción absoluta de riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 0.28 y el número necesario a tratar para prevenir una muerte con el uso de un protocolo “pediátrico” fue cinco (IC 95%: 4-6).
- Remisión completa post inducción:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontraron ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:

- Para este desenlace la RS de Ram 2012 incluyó 7 estudios observacionales (n=1947) y encontró que la incidencia de remisión completa en aquellos participantes tratados con protocolos “pediátricos” fue 5% mayor en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR 1.05, IC 95% 1.01-1.10).
- Supervivencia libre de eventos:
 - Para este desenlace se contó una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontró ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - Para este desenlace la RS de Ram 2012 evaluó 9 estudios observacionales (n=1739) y encontró que la supervivencia libre de eventos a 3 años fue 66% mayor en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR: 1.66, IC 95%: 1.39-1.99).
 - Se encontró heterogeneidad entre los estudios ($I^2=61\%$) que estaba propiciada por las diferencias de edades entre los participantes. Se realizó un análisis de sensibilidad para estudios en los que las cohortes fueron similares tanto en edad como en el grado de riesgo de LLA, se encontró que la supervivencia libre de eventos a 3 años fue 76% mayor en los pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con los protocolos “para adultos” (RR: 1.76, IC 95% 1.55-2.00).
- Recaída:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS, pero al hacerlo no se encontró ECA (**Anexo N°2**).
 - Resumen de la evidencia:
 - Para este desenlace la RS de Ram 2012 evaluó 8 estudios observacionales (n=1952) y encontró que las recaídas fueron 49% menor en aquellos pacientes tratados con protocolos “pediátricos” en comparación con aquellos tratados con protocolos “para adultos” (RR 0.51, IC 95%: 0.39-0.66).
- Mortalidad no relacionada a recaída:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Ram 2012 (31), la cual se tomó como referencia para contestar la pregunta por ser la única RS encontrada.
 - El GEG consideró necesario realizar la búsqueda de evidencia para actualizar la RS, producto de la cual no se encontraron ECA que sean de utilidad.
 - Resumen de la evidencia:
 - La RS de Ram 2012 utilizó la tasa de mortalidad no relacionada a recaída como una medida indirecta de toxicidad del tratamiento quimioterápico. Evaluó 4 estudios observacionales (n=436) y encontró que no hubo diferencia entre las tasas de mortalidad no relacionadas a recaída entre ambos grupos (RR:0.53, IC 95%: 0.19-1.48).

Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- En pacientes adolescentes y adultos jóvenes, aquellos tratados con protocolos “pediátricos” lograron mayor reducción de la mortalidad, mayor frecuencia de remisión completa post inducción, mayor frecuencia de supervivencia libre de eventos, y menor frecuencia de recaída; en comparación con los pacientes tratados con protocolos “para adultos” (certeza de la evidencia: **muy baja** para todos los desenlaces, ver **Anexo N° 4**).
- No hubo diferencia en la mortalidad no relacionada a recaída entre ambos grupos (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**).
- **Conclusión:** En pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA, el uso de protocolos “pediátricos” logra mejores desenlaces en comparación con los protocolos “para adultos” (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N°4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes prefieren recibir un esquema de quimioterapia que tenga menor incidencia de mortalidad y sea más seguro, características que concuerdan con el uso de protocolos “pediátricos”.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA en nuestro contexto suelen usar esquemas de tratamiento de protocolos “pediátricos” para pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Por lo que dicha opción sería más aceptable para ellos. En adición, el GEG consideró que se cuenta con experiencia con el uso de protocolos del grupo BFM, por lo que el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 sería aceptable por los profesionales de la salud.

Factibilidad: El GEG consideró que tanto los protocolos “pediátricos” como “para adultos” serían factibles de implementar puesto que se cuenta con los medicamentos necesarios para su implementación.

Uso de recursos: El GEG consideró que los quimioterápicos que se utilizan en ambos tipos de protocolos son similares, por lo que los costos de la terapia también serían similares. Sin embargo, ofrecer un protocolo “para adultos” pueda incurrir en una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad o no alcanzar la remisión completa debido a no ofrecer una quimioterapia optima, con lo cual se incrementarían los gastos producto de brindar terapia el manejo de la recaída o consecuencias derivadas de ello. En base a ello, el uso de protocolos “pediátricos” incurriría en menos gastos a largo plazo.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que la evidencia muestra que los protocolos “pediátricos” fueron más eficaces en mejorar la supervivencia y no hubo diferencia en la mortalidad no relacionada a recaída en comparación con los protocolos “para adultos”, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo “pediátrico” para el tratamiento de adolescentes y adultos jóvenes con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que, aunque la certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue **muy baja**, el beneficio potencial de disminuir la mortalidad, lograr mayores tasas de remisión completa post inducción, y aumentar la supervivencia libre de eventos, fue considerado muy importante. Además, de que el uso

de protocolos pediátricos incurriría en menores gastos. Por ello, se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Justificación del punto de buena práctica clínica:

BPC 1: Elección del protocolo de manejo quimioterapéutico en adolescentes y adultos jóvenes

- El GEG consideró que debía elegirse un protocolo “pediátrico” para el manejo de pacientes adolescentes y adultos jóvenes con LLA. En base a los criterios evaluados en la pregunta sobre la elección del protocolo en la población pediátrica, se decidió proponer el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 para el manejo de este grupo de pacientes (ver **Anexo N° 5**).

BPC 2: Estratificación de riesgo utilizando la EMR

- Al igual que en la población pediátrica, el GEG consideró que para realizar la estratificación inicial del riesgo se utilicen los criterios propuestos por el protocolo ALL IC-BFM 2009. Seguidamente, se decidió utilizar la estratificación dinámica propuesta por el protocolo AIEOP-BFM 2009 para reclasificar el riesgo de los pacientes durante el transcurso de la quimioterapia debido a que incluye la evaluación de la EMR con los puntos de corte de la Tabla Suplementaria 1 en los días 15, 33 y 78 de iniciado el manejo.

BPC 3: Método para la evaluación de la EMR

- El GEG consideró la bibliografía encontrada para la población pediátrica y concluyó que la evaluación de la EMR se realice con el método de CMF, resaltando la importancia en la capacitación del personal que realice la CMF.

BPC 4: Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea

- El GEG consideró que, al igual que en la población pediátrica, las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea utilizadas en nuestro contexto se basen en los criterios propuestos por los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.

BPC 5: Uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 en mayores de 35 años

- El GEG consideró que la RS de Ram 2012 incluía estudios en población adulta con LLA en los que se encontró beneficio del uso de protocolos “pediátricos” para los desenlaces de mortalidad por cualquier causa, remisión completa post-inducción, supervivencia libre de eventos y menor frecuencia de recaídas (31). En adición, consideró que se podría extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 en pacientes de 35 a 40 años considerando el estado general del paciente y el criterio del médico tratante.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

| Recomendaciones: |
|---|
| <p>1. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, recomendamos utilizar un protocolo “pediátrico” en vez de un protocolo “para adultos” para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.</p> <p>Recomendación a favor fuerte Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p> |
| Puntos de BPC |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar el protocolo ALL IC-BFM 2009 para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia. 2. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, respecto a la estratificación de los pacientes, seguir los puntos de buena práctica clínica propuestos para el manejo de niños (1 a 14 años). 3. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo. 4. En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009, mencionados en como punto de buena práctica clínica para el manejo de niños (1 a 14 años). 5. En algunos casos particulares, considerar extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 a adultos de 35 a 40 años con LLA dependiendo del estado general del paciente y del criterio del médico tratante. |