

**Pregunta 5:** En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿se debería utilizar el protocolo IB de intensidad aumentada o el de intensidad estándar?

**Conceptos previos y justificación de la pregunta:**

El protocolo ALL IC-BFM 2009 comprende tres fases de tratamiento: inducción, consolidación o intensificación, y mantenimiento. La etapa de consolidación en pacientes categorizados como de riesgo intermedio o riesgo alto inicia con un periodo de consolidación temprana o también llamado “protocolo IB” (22).

El protocolo AIEOP-BFM 2000 indica el uso del protocolo IB con régimen estándar en todos los pacientes con riesgo intermedio o alto (20). En contraste, el protocolo ALL IC-BFM 2009 propone comparar el protocolo IB estándar versus un protocolo IB de intensidad aumentada (un régimen quimioterápico más intensivo) (22).

Características del protocolo IB estándar y de intensidad aumentada del protocolo ALL IC-BFM 2009		
Características	Protocolo IB de intensidad estándar	Protocolo IB de intensidad aumentada
Duración	28 días	56 días
Fármacos	Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /día 6-Mercaptopurina 60 mg/m <sup>2</sup> /día Citarabina 75 mg/m <sup>2</sup> /día Metotrexate intratecal	Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /día 6-Mercaptopurina 60 mg/m <sup>2</sup> /día Citarabina 75 mg/m <sup>2</sup> /día Metotrexate intratecal Vincristina 1.5 mg/m <sup>2</sup> / día L-asparaginasa nativa 5000 U/m <sup>2</sup> /día

Debido a que el protocolo ALL IC-BFM 2009 no establece qué protocolo IB usar en pacientes con riesgo intermedio o alto, se decidió plantear una pregunta al respecto.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5	Pacientes con LLA	Protocolo IB aumentado / Protocolo IB estándar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de eventos.</li> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Supervivencia libre de enfermedad.</li> <li>• Toxicidad a la terapia</li> </ul>

**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**). Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**).

De esta manera, se encontró tres estudios:

- El ECA de Nachman 1998 (55) comparó ambos regímenes en niños con LLA clasificados como de alto riesgo que presentaron respuesta inicial lenta a la terapia inicial (presencia de blastos mayor a 25% en médula ósea al día siete).
- El ECA de Hasting 2015 (56) comparó ambos regímenes en niños con LLA clasificados como de alto riesgo que presentaron respuesta inicial rápida a la terapia inicial (presencia de blastos de 25% o menos en médula ósea al día siete).
- El estudio observacional de Chang 2008 (57), que comparó ambos regímenes en adultos con LLA.

Debido a que cada uno de los estudios fue realizado en una población diferente, sus resultados no se pudieron meta-analizar.

#### Resumen de la evidencia:

##### **Población 1: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial lenta:**

- Supervivencia libre de eventos:
  - El ECA de Nachman 1998 (n=311) incluyó niños con LLA de alto riesgo con respuesta inicial lenta y halló que los pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una supervivencia libre de eventos a los 5 años mayor que la de los pacientes que fueron tratados con el régimen estándar. (75.0% ± 3.8% versus 55.0% ± 4.5%, p<0.001).
  - Para este ECA, el evento fue definido como la aparición de recaída, muerte durante la remisión o el desarrollo de una segunda neoplasia. El evento más frecuente fue la recaída aislada en médula ósea y se presentó en el 19.4% de los pacientes tratados con el régimen aumentado y en el 27.6% de los tratados con el régimen estándar.
  - Así mismo, se realizó evaluó la supervivencia libre de eventos según el conteo de células blancas en sangre periférica (conteo mayor o igual a 200 000 células blancas/m<sup>3</sup>) y linaje celular (LLA de tipo celular T o B).
  - Se reportó que en aquellos pacientes con conteo celular mayor o igual a 200 000 células blancas/m<sup>3</sup> (n=31) la supervivencia libre de eventos fue mayor en los tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con los tratados con el régimen estándar; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (RR: 2.2, p=0.14).
  - Tanto para los pacientes con LLA de tipo T (n=26) y B (n=183) la supervivencia libre de eventos a los tres años fue mejor en el grupo tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (para pacientes con LLA tipo T: 91.7% ± 8.0% versus 71.4% ± 12.1%, respectivamente, p=0.25; para pacientes con LLA tipo B: 74.7% ± 5.1% versus 52.2% ± 5.9%, respectivamente, p=0.002).
- Supervivencia global:
  - El ECA de Nachman 1998 encontró que los pacientes con respuesta inicial lenta (n=311) que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una mejor supervivencia global a los cinco años en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar (78.4% ± 3.7% versus 66.7% ± 4.2%, p=0.02).

- Toxicidad a la terapia:
  - El ECA de Nachman 1998 encontró que se presentaron más casos de efectos tóxicos a la terapia en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo estándar. La reacción alérgica a la asparaginasa nativa fue la más frecuente en ambos grupos (41.3% versus 2.6%, respectivamente), seguida de los casos de mucositis (24.5% versus 0%, respectivamente) y osteonecrosis (12.9% versus 9.0%, respectivamente). En adición, se reportaron tres defunciones en el grupo de pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado, dos de las cuales fueron producto de la toxicidad de la terapia (un caso por síndrome de distrés respiratorio agudo y uno por toxicidad pulmonar). Por otro lado, en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen estándar se reportaron seis defunciones, pero estas no estuvieron relacionadas con la toxicidad de la terapia.

**Población 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápida:**

- Supervivencia libre de eventos:
  - El ECA de Hasting 2015 (n=1302) incluyó niños con LLA de alto riesgo con respuesta inicial rápida, y halló que los pacientes que recibieron el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron una supervivencia libre de eventos a los 5 años mayor que la de los pacientes que fueron tratados con el régimen estándar. (82.3% ± 1.6% versus 72.7 ± 1.9%, p=0.0003)
  - Para este ECA el evento fue definido como la aparición de muerte durante la inducción, recaída, muerte durante la remisión o el desarrollo de una segunda neoplasia. A pesar de que los autores no presentan las frecuencias de recaídas aislada en médula ósea para cada grupo de tratamiento, se reporta que el 12.0% de todos los pacientes con respuesta inicial rápida tuvieron recaída.
  - Así mismo, se realizaron análisis según el conteo de células blancas en sangre periférica (conteo de entre 50 000 a menos de 200 000 células blancas/m<sup>3</sup>, y mayor o igual a 200 000 células blancas/m<sup>3</sup>) y el linaje celular (LLA de tipo celular T o B).
  - En aquellos pacientes con conteo de células blancas de entre 50 a 20 mil células/m<sup>3</sup> y con conteo celular marcadamente elevado, la supervivencia libre de eventos a los cinco años fue mayor en el grupo que fue tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos a quienes se les brindó el protocolo IB de régimen estándar. Sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en aquellos pacientes con recuento celular de 50 a 20 mil células/m<sup>3</sup> (para pacientes de entre 50 a 20 mil células/m<sup>3</sup>: 83.5 ± 1.6% versus 73.7 ± 1.9%, respectivamente, p=0.0005; para pacientes con recuento celular marcadamente elevado: 72.5 ± 5.6 versus 63.2 ± 6.4%, respectivamente, p=0.2542).
  - En los pacientes con LLA de tipo celular T (n=241), se observó que tanto para los pacientes con recuento celular marcadamente elevado (n=68) como para los que no (n=173), la supervivencia libre de eventos fue mayor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos que recibieron el régimen estándar, pero esta diferencia no fue

- estadísticamente significativa (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $81.3\% \pm 7.2\%$  versus  $63.1 \pm 8.8\%$ , respectivamente,  $p=0.1146$ ; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado:  $85.3 \pm 4.3\%$  versus  $75.9\% \pm 4.9\%$ , respectivamente,  $p=0.5347$ ).
- En los pacientes con LLA de tipo celular B ( $n=944$ ), se observó que la supervivencia libre de eventos fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, siendo esta diferencia significativa en el grupo de pacientes con recuento celular menor de 200 mil células blancas/ $m^3$  ( $n=884$ ) (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $60.3 \pm 9.0\%$  versus  $57.8 \pm 9.7\%$ , respectivamente,  $p=0.8724$ ; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado:  $83.7\% \pm 1.9\%$  versus  $72.4\% \pm 2.3\%$ , respectivamente,  $p=0.0007$ ).
  - Supervivencia global:
    - El ECA de Hasting 2015 encontró que los pacientes con respuesta inicial rápida ( $n=1302$ ) tratados con el protocolo IB de régimen aumentado tuvieron mejor supervivencia global a los cinco años en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar ( $89.2\% \pm 1.3\%$  versus  $84.3\% \pm 1.5\%$ ,  $p=0.0021$ ).
    - En aquellos pacientes con conteo de células blancas de entre 50 a 20 mil células/ $m^3$  y con conteo celular marcadamente elevado, la supervivencia global a los cinco años fue mayor en el grupo que fue tratado con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos a quienes se les brindó el protocolo IB de régimen estándar; sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en aquellos pacientes con recuento celular de entre 50 a 20 mil células/ $m^3$  (para pacientes de entre 50 a 20 mil células/ $m^3$ :  $89.4\% \pm 1.4\%$  versus  $84.8\% \pm 1.6\%$ ,  $p=0.0068$ ; para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $86.9\% \pm 4.3\%$  versus  $79.3\% \pm 5.4\%$ ,  $p=0.1196$ ).
    - En los pacientes con LLA de tipo celular T ( $n=241$ ), se observó que tanto para los pacientes con recuento celular marcadamente elevado ( $n=68$ ) como para los que no ( $n=173$ ) la supervivencia global a los cinco años fue mayor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos que recibieron el régimen estándar, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $90.6\% \pm 5.3\%$  versus  $87.9\% \pm 3.8\%$ ,  $p=0.4424$ ; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado:  $87.9\% \pm 3.8\%$  versus  $82.4\% \pm 4.4\%$ ,  $p=0.4424$ ).
    - En los pacientes con LLA de tipo celular B ( $n=944$ ) se observó que la supervivencia global a los cinco años fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar, siendo esta diferencia significativa solo en el grupo de pacientes con recuento celular menor de 200 mil células blancas/ $m^3$  ( $n=884$ ) (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $81.5\% \pm 7.3\%$  versus  $76.7\% \pm 8.5\%$ , respectivamente,  $p=0.5188$ ; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado:  $90.0\% \pm 1.5\%$  versus  $84.7\% \pm 1.9\%$ ,  $p=0.0053$ ).
  - Supervivencia libre de enfermedad:

- El ECA de Hasting 2015 definió supervivencia libre de enfermedad como el periodo comprendido desde el inicio de la fase de consolidación hasta la aparición del primer evento (recaída en cualquier localización, segunda neoplasia maligna o muerte durante la remisión). Se encontró que los pacientes tratados con el protocolo IB de intensidad aumentada tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con aquellos tratados con el protocolo de régimen estándar y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $82.4\% \pm 1.6\%$  versus  $72.7\% \pm 1.9\%$ ,  $p=0.0003$ ).
- Así mismo, se encontró que tanto para los pacientes con conteo celular menor a  $200\,000$  células/ $m^3$  como para los pacientes con conteo celular marcadamente elevado la supervivencia libre de enfermedad fue mejor en aquellos tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el régimen estándar; sin embargo, esta diferencia sólo fue significativa para el grupo de pacientes con conteo menor a  $200\,000$  células/ $m^3$  (para pacientes con recuento celular marcadamente elevado:  $72.5\% \pm 5.6\%$  versus  $63.2\% \pm 6.4\%$ ,  $p=0.2531$ ; para pacientes con sin recuento celular marcadamente elevado:  $83.6\% \pm 1.7\%$  versus  $73.7\% \pm 2.0\%$ ,  $p=0.0004$ ).

### **Población 3: Adultos con LLA**

- Supervivencia libre de eventos:
  - El ECA de Chang 2008 analizó retrospectivamente los resultados de adultos de edades entre 19 a 70 años con LLA ( $n=29$ ) tratados desde 1987 hasta 2003. El estudio encontró que la supervivencia libre de eventos a los cinco años fue menor en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo IB de régimen estándar. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ( $39\%$  versus  $50\%$   $p=0.694$ ).
  - Así mismo, se reportó que la frecuencia de recaídas fue menor en el grupo tratado con el protocolo IB de régimen aumentada en comparación con el grupo tratado con el régimen estándar ( $46\%$  versus  $44\%$ , respectivamente).
- Supervivencia global:
  - El ECA de Chang 2008 analizó los datos de adultos con LLA ( $n=29$ ) y encontró que la supervivencia global a los cinco años fue menor en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con aquellos tratados con el protocolo de régimen estándar. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ( $61\%$  versus  $62\%$ , respectivamente,  $p=0.948$ ).
- Toxicidad a la terapia:
  - El ECA de Chang 2008 encontró que las complicaciones infecciosas y la neuropatía sensorial fueron las más frecuentes en ambos grupos de tratamiento, presentándose la neuropatía sensorial con menor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con el protocolo IB de régimen aumentado en comparación con los pacientes tratados con el régimen estándar ( $69\%$  versus  $88\%$ ). Así mismo, no se reportó ninguna reacción anafiláctica a la asparaginasa.
  - Se reportó una menor cantidad de pacientes que lograron completar el régimen quimioterápico en el grupo tratado con el protocolo de régimen aumentado comparado con el grupo tratado con el protocolo de régimen estándar ( $38\%$

versus 63%, respectivamente). Esto se atribuyó principalmente a los eventos de recaída de la enfermedad (cinco pacientes versus tres, respectivamente) y la toxicidad excesiva a la terapia (un paciente versus tres pacientes, respectivamente).

#### **Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:**

##### **Población 1: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial lenta:**

En pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que fueron respondedores lentos, el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- Mejoró la supervivencia libre de eventos en 20.0% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia global en 11.8% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia libre de enfermedad en 9.7%/8 (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Presentó mayor frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo el evento más frecuente la reacción alérgica a la asparaginasa nativa (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**). Sin embargo, la mayoría de los pacientes logró completar la terapia luego del cambio a asparaginasa erwinia o pegilada.
  - Cabe resaltar que se encontró significancia estadística de los beneficios en aquellos pacientes con recuento celular de 50 000 a 200 000 células blancas/m<sup>3</sup> y no en aquellos con recuento marcadamente elevado.
  - En nuestro contexto, se reporta gran porcentaje de pacientes que presentan reacciones alérgicas a la asparaginasa nativa por lo que la continuación de la terapia se retrasa, además el estado nutricional de los pacientes peruanos no es la misma a la de los pacientes que participaron en los estudios presentados por lo que el GEG considera que habría mayor frecuencia de toxicidad a la terapia.

**Conclusión:** El GEG consideró que el protocolo IB de régimen aumentado parece mejorar la sobrevida de pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo. Sin embargo, presenta mayor toxicidad relacionada a la terapia, la cual podría ser más frecuente y ser de mayor severidad en los pacientes peruanos con un deficiente estado de salud general y nutricional, por lo cual el balance entre riesgos y beneficios sería muy estrecho (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N°4**).

##### **Población 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápidos:**

En pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo que fueron respondedores rápidos, el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- Mejoró la supervivencia libre de eventos en 9.6% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia global en 4.9% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Mejoró la supervivencia libre de enfermedad en 9.7% (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

- Presentó mayor frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo el evento más frecuente la reacción alérgica a la asparaginasa nativa (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**). Sin embargo, la mayoría de los pacientes logró completar la terapia luego del cambio a asparaginasa erwinia o pegilada.

**Conclusión:** El GEG consideró que el protocolo IB de régimen aumentado en respondedores rápidos parece mejorar la sobrevida de pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo. Pero de la misma manera que la población anterior se presenta mayor toxicidad relacionada a la terapia, por lo cual el balance entre riesgos y beneficios sería muy estrecho (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N°4**)

### **Población 3: Adultos con LLA:**

En pacientes adultos con LLA el protocolo IB de régimen aumentado (en comparación con el régimen estándar):

- No logró mejorar la supervivencia libre de eventos (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
- No logró mejorar la supervivencia global (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
- Se presentó gran frecuencia de toxicidad a la terapia, siendo los eventos más frecuentes las complicaciones infecciosas y la neuropatía sensorial. Además, pocos pacientes lograron completar la terapia debido a las recaídas y a la toxicidad excesiva. (certeza de la evidencia: **muy baja, ver Anexo N° 4**).
  - En nuestro contexto, los pacientes adultos con leucemia podrían tener un estado nutricional deficiente, por lo cual el riesgo de presentar efectos adversos sería mayor al encontrado en el estudio evaluado.

**Conclusión:** En pacientes adultos con LLA, el protocolo IB de régimen aumentado no ha mostrado tener beneficios y además presenta mayor riesgo de toxicidad, lo cual podrían presentarse aún con mayor severidad y frecuencia en los pacientes peruanos, por lo cual la intervención tendría más riesgos que beneficios (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 preferirían no ser sometidos a un régimen aumentado dado el riesgo de presentar toxicidad a la terapia que retrase la culminación del régimen quimioterápico.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que los profesionales que se encargan del manejo de pacientes con LLA considerarían riesgoso el uso del protocolo IB de régimen aumentado en nuestro contexto.

**Factibilidad:** El GEG consideró que el uso del protocolo IB de régimen aumentado presenta dificultades, ya que involucraría más sesiones de tratamiento con el paciente, lo cual resultará difícil en algunos establecimientos con escasa disponibilidad de espacios y profesionales.

**Uso de recursos:** El GEG consideró que la implementación del protocolo IB de régimen aumentado involucraría un mayor uso de recursos por la mayor cantidad de quimioterápicos (especialmente asparaginasa), y a la mayor necesidad de cambiar de tipo de asparaginasa por las reacciones alérgicas que se presentarán. Además, se necesitarían habilitar camas de hospitalización para la administración de la terapia y para el manejo de las complicaciones.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

**Población 1 y 2: Niños con LLA que presentaron respuesta inicial rápida o lenta:**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el balance de beneficios y riesgos no está claro (pudiendo tener más riesgos que beneficios), y que de realizarse el régimen aumentado causaría mayores gastos y retrasaría la culminación del tratamiento, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo IB de régimen estándar para el tratamiento de niños con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que existían dudas sobre la validez de los resultados (solo se encontraron dos ECA, cuya certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

**Población 3: Adultos con LLA**

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que habría mayor riesgo de presentarse toxicidad a la terapia y ningún beneficio en la sobrevida, se decidió formular una recomendación **a favor** del uso de un protocolo IB de régimen estándar para el tratamiento de adultos con LLA.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que existían dudas sobre la validez de los resultados (solo se encontró un estudio observacional, cuya certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja); Sin embargo, dado que no se cuentan con beneficios claros de implementar un régimen intensivo, se consideró que esto implicaría el uso injustificado de recursos y podría generar mayores gastos para el manejo de las complicaciones, por lo cual se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes de 1 a 14 años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, sugerimos utilizar el protocolo IB de intensidad estándar en vez del protocolo IB de intensidad aumentada.  <b>Recomendación a favor condicional</b>  <b>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</b></p>
<p>2. En pacientes de 15 a más años con LLA de riesgo intermedio o alto que se encuentren en fase de consolidación temprana con el protocolo ALL IC-BFM 2009, recomendamos utilizar el protocolo IB de régimen estándar en vez del protocolo de régimen aumentado.  <b>Recomendación a favor fuerte</b>  <b>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</b></p>