I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

<table>
<tr><th>Enunciado</th><th>Tipo *</th><th>Certeza **</th></tr>
<tr><td colspan="3">Elección del protocolo de manejo</td></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 1: En niños (1 a 14 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?</td></tr>
<tr><td>En niños (1 a 14 años) con LLA, utilizar el protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009 (ALL IC-BFM 2009) para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td>En niños (1 a 14 años) con LLA, respecto a la estratificación de riesgo de los pacientes:
• Realizar a estratificación inicial de riesgo utilizando los criterios del protocolo ALL IC-BFM 2009.

<table>
<tr><th colspan="3">Estratificación inicial según ALL IC-BFM 2009</th></tr>
<tr><th>Riesgo estándar (SR)</th><th>Riesgo intermedio (IR)</th><th>Riesgo alto (HR)</th></tr>
<tr><td>• Edad de 1 a 5 años
y
• Conteo de leucocitos < 20000/uL
y
• Conteo de blastos < 1000/uL al día 8</td><td>• Edad ≥ 6 años
o
• Conteo de leucocitos ≥ 20000/uL
y
• Conteo de blastos < 1000/uL al día 8</td><td>• Traslocación 9;22
o
• Traslocación 4;11
o
• Conteo de blastos ≥ 1000/uL al día 8
o
• Hipodiploidía ≤ 44 cromosoma</td></tr>
</table>

• Re-estratificar el riesgo durante el transcurso de la quimioterapia utilizando la evaluación de la Enfermedad Mínima Residual (EMR), según el protocolo Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Berlín-Frankfurt-Münster 2009 (AIEOP-BFM 2009).

• Se definirá EMR positiva con los siguientes puntos de corte en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado el manejo:

<table>
<tr><th></th><th colspan="3">Días de evaluación de la EMR</th></tr>
<tr><th></th><th>En el día 15</th><th>En el día 33</th><th>En el día 78</th></tr>
<tr><td>EMR positiva</td><td>≥ 0.1%</td><td>≥ 0.01%</td><td>≥ 0.01%</td></tr>
<tr><td colspan="4">EMR: Enfermedad Mínima Residual, expresado en porcentaje de blastos en por cada 10 mil células en médula ósea.</td></tr>
</table>

• Utilizar los siguientes valores de EMR en los días 15, 33 y 78 de haber iniciado para re-estratificar el grupo de riesgo:</td><td>BPC</td><td></td></tr>
</table>

<table><tr><th rowspan="2">Re-estratificación según EMR</th><th colspan="3">Días de evaluación de la EMR</th></tr><tr><th>En el día 15</th><th>En el día 33</th><th>En el día 78</th></tr><tr><td>Riesgo estándar (SR)</td><td>< 0.1%</td><td>< 0.01%</td><td>< 0.01%</td></tr><tr><td>Riesgo intermedio (IR)</td><td>0.1 a < 10%</td><td>0.01 a < 0.1%</td><td>0.01 a < 0.1%</td></tr><tr><td>Riesgo alto (HR)</td><td>≥ 10%</td><td>≥ 0.1%</td><td>≥ 0.1%</td></tr></table>		
En niños (1 a 14 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.	BPC	
En niños (1 a 14 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: **Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes basados en los protocolos ALL IC-BFM 2009 y AIEOP-BFM 2009.** • Pacientes que no logran remisión completa al día 33 y tienen enfermedad mínima residual mayor a 0.1% al día 33 • Traslocación 4;11 o MLL/AF4 • Hipodiploidía menor de 44 cromosomas o índice de ADN menor de 0.8% • Pobre respuesta a la prednisona y linaje tipo T o pro-B • Pobre respuesta a la prednisona y conteo de leucocitos mayor a 100 000/uL en sangre periférica • Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo o BCR/ABL • Pacientes clasificados como alto riesgo con M3 al día 15 por citometría de flujo • Enfermedad mínima residual mayor o igual a 0.1% al día 72 **Remisión completa:** porcentaje de blastos en médula ósea al día 33 es menor a 5%; **Pobre respuesta a la prednisona:** presencia de ≥ 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; **Buena respuesta a la prednisona:** presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8; **M3:** Porcentaje de blastos mayor o igual a 25% en médula ósea. **Fuente:** Adaptado de las tablas de indicaciones de trasplante del protocolo AIEOP-BFM 2009 y ALL IC-BFM 2009.	BPC	
Pregunta 2: En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?		
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.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
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.	BPC	
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).	BPC	
En adolescentes y adultos jóvenes (15 a 35 años) con LLA, evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.	BPC	
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).	BPC	

<table>
<tr><td>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.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 3: En adultos (36 a 60 años) y adultos mayores (61 a más años) con leucemia linfoblástica aguda, ¿qué protocolo de manejo se debería usar?</td></tr>
<tr><td>En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) con código de protocolo LAL - 19 para el manejo quimioterápico de esta neoplasia.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td>En adultos (36 a 60 años) con LLA, respecto a la evaluación de la EMR:
Utilizar los puntos de corte propuestos por el protocolo PETHEMA LAL - 2019 para decidir la conducta terapéutica a brindar de la siguiente manera:
<table>
<tr><th colspan="4">Conducta terapéutica según EMR en el protocolo PETHEMA LAL - 2019</th></tr>
<tr><th rowspan="2">Aspectos que considerar</th><th colspan="3">Momento de evaluación</th></tr>
<tr><th>Al final de la inducción-1 en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th><th>Al final de la consolidación precoz de tres bloques más reinducción en aquellos pacientes que recibieron dichas fases</th><th>Al final de la consolidación de un bloque en aquellos pacientes que recibieron dicha fase</th></tr>
<tr><td>Nivel de EMR</td><td>≥ 0.01%</td><td>≥ 0.001%</td><td>≥ 0.01%</td></tr>
<tr><td>Conducta terapéutica</td><td>Brindar inducción-2</td><td>Brindar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en vez de quimioterapia de mantenimiento</td><td>Brindar inmunoterapia previo al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos</td></tr>
</table>
Evaluar la EMR utilizando el método de citometría de flujo.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td>En adultos (36 a 60 años) con LLA, utilizar las indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea del protocolo PETHEMA LAL - 2019.
<table>
<tr><th>Indicaciones de trasplante de precursores hematopoyéticos de médula ósea en adultos, según el protocolo PETHEMA LAL - 2019.</th></tr>
<tr><td>Paciente con EMR ≥ 0.001% al final de la fase de consolidación precoz más reinducción.
Paciente que alcanzó la remisión completa y EMR < 0.01% al final de la inducción-1, tiene genética desfavorable y culmina la fase de consolidación de un bloque.
Paciente que recibió inducción-2 y culminó la fase de consolidación de un bloque.
Paciente con LLA de linaje pre-T que culmina los tres bloques de consolidación.</td></tr>
</table></td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td>En adultos mayores (61 años a más) con LLA que sean considerados candidatos para el manejo quimioterapéutico, utilizar el protocolo del Programa Español para el Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Filadelfia negativo en pacientes de edad avanzada (PETHEMA) LAL 07-OLD para el manejo de esta neoplasia.</td><td>BPC</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Evaluación previa al manejo quimioterapéutico</td></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 4: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ¿cuándo debería realizarse la primera punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central y profilaxis?</td></tr>
<tr><td>En pacientes con LLA sin síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para evaluar la</td><td>BPC</td><td></td></tr>
</table>

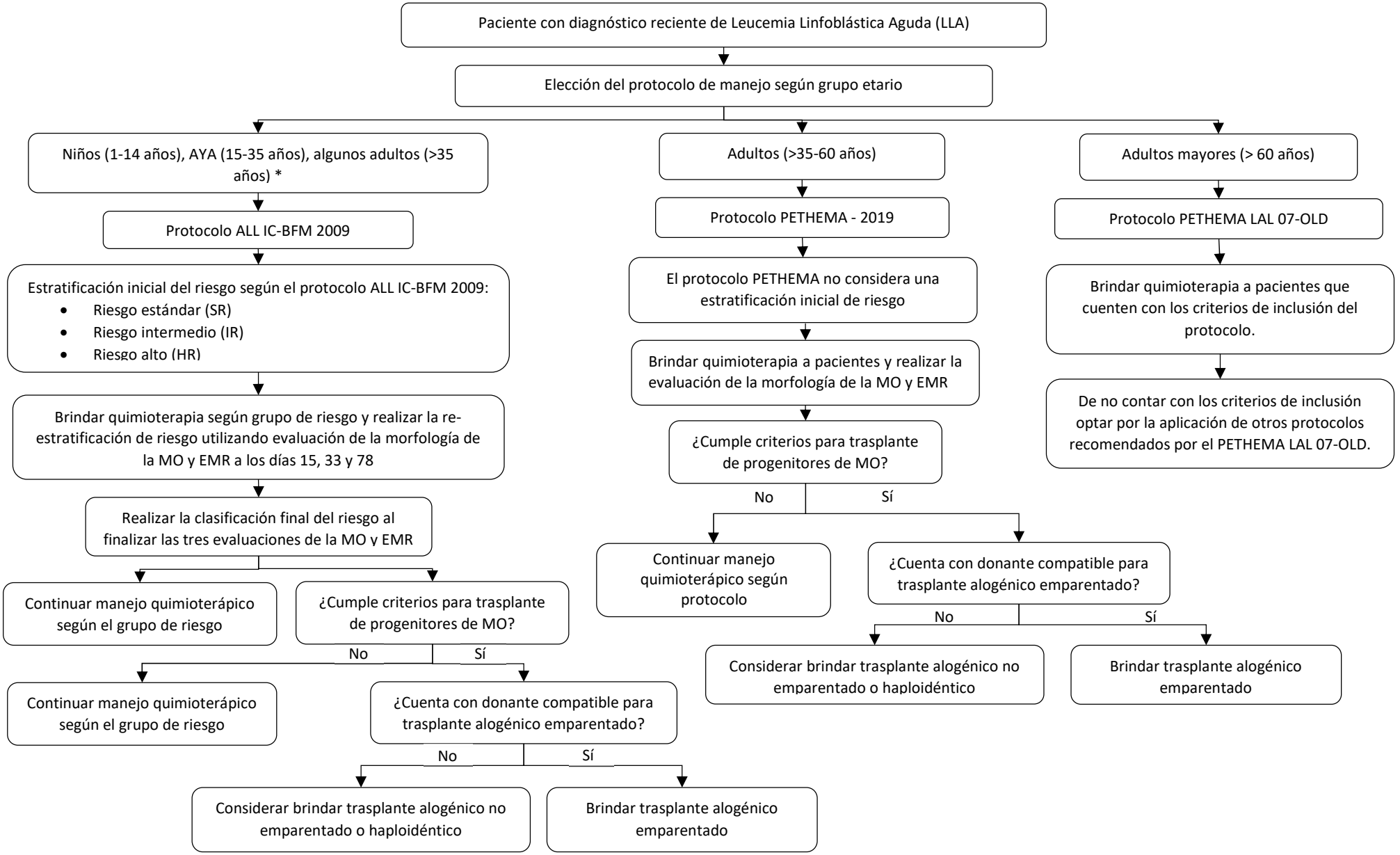
infiltración al sistema nervioso central (SNC) y brindar la primera terapia intratecal entre los días uno al siete luego de haber iniciado la prefase con prednisona. Posteriormente, en caso de no encontrar infiltración al SNC, las restantes Terapias Intra Tecales (TIT) profilácticas se realizarán los días 15 y 33.		
En pacientes con LLA con síntomas neurológicos sugestivos de infiltración, realizar la primera punción lumbar para el diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central el primer día en que se inicia la prefase con prednisona.	BPC	
Manejo durante la fase de consolidación temprana		
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?		
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	Recomendación a favor condicional	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
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.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Manejo durante la fase de consolidación		
Pregunta 6: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, ¿qué dosis de metotrexato se debería administrar?		
En pacientes con LLA de linaje B con riesgo intermedio que se encuentren en fase de consolidación con el protocolo ALL IC-BFM 2009, administrar 5000 mg/m2 de metrotexato.	BPC	
En los pacientes con LLA que reciban dosis altas de metotrexato, se debería realizar el dosaje de los niveles plasmáticos de metotrexato con el fin de monitorear concentraciones óptimas y/o tóxicas del fármaco.	BPC	
Manejo de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo		
Pregunta 7: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), ¿se debería brindar el Inhibidor de la Tirosina-Cinasa (TKI) imatinib?		
En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, recomendamos administrar el TKI Imatinib desde la confirmación de la presencia de Ph+.	Recomendación a favor fuerte	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes de 1 a 18 años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 340 mg/m2/ día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.	BPC	
En pacientes de 18 a más años con LLA y Ph+, administrar Imatinib a dosis de 600 a 800 mg/día por vía oral de manera conjunta a la quimioterapia.	BPC	
Manejo mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos		
Pregunta 8: En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?		
En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en los que no se encuentra disponible	Recomendación condicional a	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

el trasplante alogénico emparentado idéntico, sugerimos brindar trasplante alogénico haploidéntico o no emparentado teniendo en cuenta la condición clínica, el balance de riesgo y beneficios para cada paciente, y la disponibilidad de recursos logísticos.	favor de cualquiera de las intervenciones	
En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, el esquema de acondicionamiento previo al trasplante (mieloablativo o de intensidad reducida) dependerá de la condición clínica del paciente y el criterio del médico tratante.	BPC	
En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, brindar ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día durante dos días para la depleción de células T posterior al trasplante.	BPC	

* Recomendación (R) o punto de buena práctica clínica (BPC)
** La fuerza, dirección y certeza de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

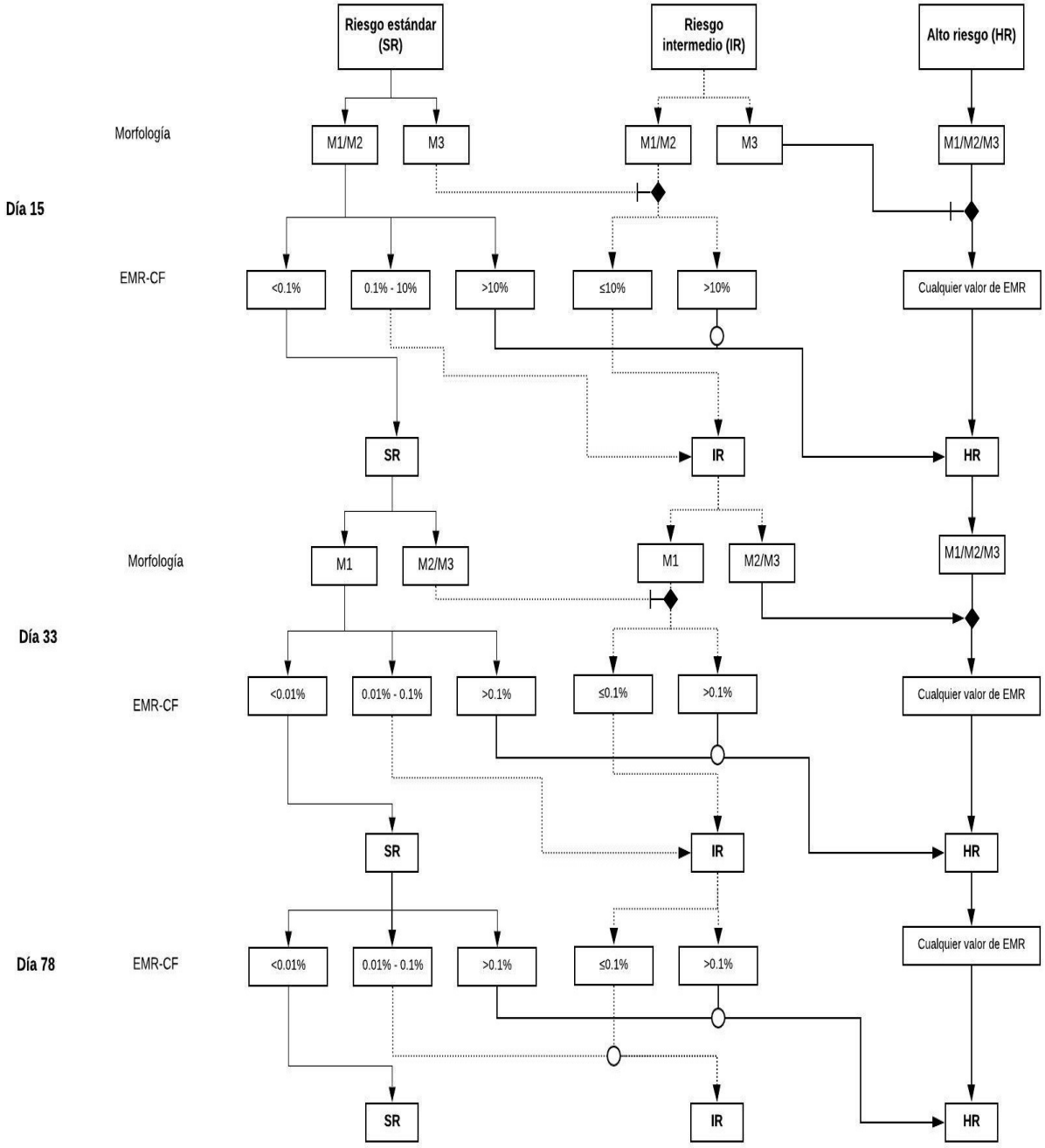
II. Flujogramas del manejo

Flujograma 1. Elección del protocolo para el manejo quimioterapéutico según grupo etario



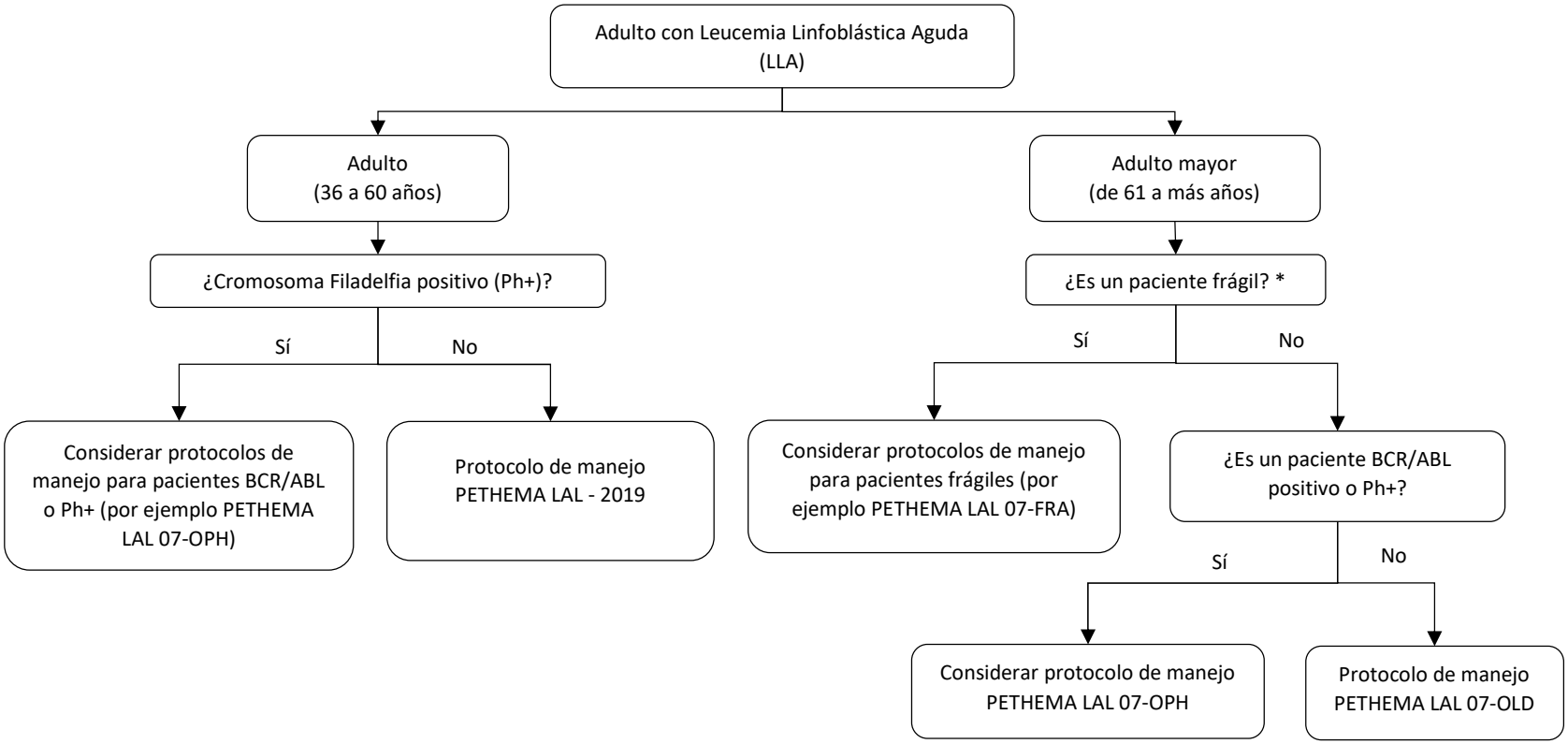
AYA: adolescentes y adultos jóvenes; **ALL IC-BFM 2009:** Protocolo Berlín-Frankfurt-Münster Intercontinental 2009; **PETHEMA:** Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; **MO:** médula ósea; **EMR:** Enfermedad mínima residual. *En algunos casos se puede considerar extender el uso del protocolo ALL IC-BFM 2009 a adultos mayores de 35 años, dependiendo del estado general del paciente y del criterio del médico tratante

Flujograma 2. Proceso de re-estratificación del riesgo con EMR y morfología de médula ósea en niños, adolescentes y adultos jóvenes



Morfología: Evaluación morfológica de la médula ósea (MO); **EMR-CF:** Evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo; **M1:** presencia de < de 5% de blastos en MO; **M2:** presencia de > 5% de blastos a < 25% de blastos en MO; **M3:** presencia de ≥ 25% de blastos en MO.0000

Flujograma 3. Estratificación y manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda en adultos y adultos mayores



PETHEMA: Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas; **Ph+:** Cromosoma Filadelfia positivo. *El grupo PETHEMA define a un paciente frágil en base al índice de comorbilidades de Charlson.