GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

SERIE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA N° 04-2024

DICIEMBRE 2024

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Guía en Versión Resumida

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Raúl Alonso Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Karen Viviana Huamán Sánchez
Subdirectora
SUBDIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Subdirección de Guías de Práctica Clínica
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) – Chorrillos
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Esta Guía de Práctica Clínica se desarrolló en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones en Salud Pública (DIGIESP) del Ministerio de Salud, como parte de la priorización de condiciones de salud para la elaboración de guías de práctica clínica de alcance nacional (Resolución Ministerial N° 362-2024-MINSA).

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica- tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de Centro de Evaluación de Tecnología en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

Expertos temáticos

Líder del grupo elaborador de la GPC

- Arturo Manuel Zapata López. Médico especialista en oncología pediátrica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Expertos clínicos participantes en todas las etapas del desarrollo de la GPC

- Rosdali Yesenia Díaz Coronado. Médico especialista en oncología pediátrica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Sharon Lindsay Chávez Paredes. Médico especialista en oncología pediátrica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- Essy Milagros Maradiegue Chirinos. Médico especialista en oncología pediátrica. Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN, MINSA).
- Victoria Angelica Godoy Vila. Médico especialista en hematología. Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (INSNSB).
- Jackeline Carol Rodriguez Torres. Médico especialista en hematología pediátrica. Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (INSNSB).
- Ninoska Julia Rojas Soto. Médico especialista en hematología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- Hilda Gonzales Valdez. Médico especialista en hematología pediátrica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Walter Jhon Delgadillo Arone. Médico especialista en hematología pediátrica. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS).
- Henry Nicanor García Pacheco. Médico especialista en oncología pediátrica. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN Sur).
- Walter Atausinchi Atauchi. Médico especialista en pediatría. Hospital Antonio Lorena - Cusco.
- Pedro Pablo García Lázaro. Médico especialista en hematología. Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – La Libertad.

Expertos clínicos invitados para el ajuste técnico de la GPC

- Adriana Janet Bustinza Alvarez. Médico especialista en hematología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- Carmen Carolina Tokumura Tokumura. Médico especialista en hematología. Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).
- José Aparicio Hernandez Briceño. Médico especialista en oncología pediátrica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).
- Antonio Eduardo Wachtel Aptowitzer. Médico especialista en oncología pediátrica. Doctor en medicina. Miembro titular del Comité Institucional de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Ex jefe del departamento de Pediatría del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Gestores invitados para el ajuste técnico de la GPC

- Jessy Lu Chang Chang. Obstetra. Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) - MINSA.
- Margot Blas Aedo. Médico especialista en oncología médica. Gerencia Central de Prestaciones de Salud – EsSalud.
- Carlos Alexander Alva Diaz. Médico especialista en neurología. Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Equipo metodológico

- Naysha Yamilet Becerra Chauca. Obstetra. Magister en Salud Pública y Salud Global. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Cesar Ricardo Ponce Jauregui. Tecnólogo Médico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Jorge Enrique Silva Fiestas. Médico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Nicole Ingrid Villagaray Pacheco. Médico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Coordinación para el desarrollo de la GPC

- Ericson Leonardo Gutiérrez Ingunza. Médico Gestor en Salud. Coordinador de Gestión. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- José Manuel Montes Alvis. Médico. Coordinador Metodológico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Griseld Alejandrina Guimaray Tello. Asistente Administrativo. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

REVISORES

Revisores externos

- Juan Luis García León. Médico especialista en oncología pediátrica. Hospital Centro Médico Naval “CMST”. Clínica Delgado Auna. Clínica Anglo Americana. Clínica San Felipe. Clínica Internacional.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los integrantes del grupo elaborador, así como las personas que participaron en la revisión de este documento, realizaron una declaración de intereses. Todos los participantes declararon no tener conflictos de interés en relación a los aspectos abordados en esta guía.

FINANCIAMIENTO

La presente Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS). La institución no tuvo ningún papel en la selección de las preguntas de la guía ni en la formulación de las recomendaciones.

Repositorio de guías de práctica clínica:
https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/217-guias-de-practica-clinica



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Pacientes Pediátricos Guía en Versión Resumida. Lima: Subdirección de Guías de Práctica Clínica. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, diciembre del 2024. Serie Guías de Práctica Clínica N° 04-2024.

TABLA DE CONTENIDO

I. LISTA DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES 9
I.1 Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) 9
I.2 Interpretación de las recomendaciones 13
I.3 Flujogramas 14
II. GENERALIDADES 18
II.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía 18
II.2 Objetivo y población de la GPC 18
II.3 Usuarios y ámbito de la GPC 19
III. MÉTODOS 19
III.1 Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG) 19
III.2 Formulación de preguntas 19
III.3 Búsqueda de GPC 20
III.4 Búsqueda y selección de la evidencia 20
III.5 Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos 20
III.6 Formulación de las recomendaciones 21
III.7 Formulación de las recomendaciones 22
III.8 Revisión por expertos 22
III.9 Actualización de la GPC 22
IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES 22
IV.1 Pregunta 1. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿qué estratificación de riesgo se debería usar? 23
IV.2 Pregunta 2. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿se debería brindar L-asparaginasa E. coli pegilada como tratamiento de primera línea en lugar de L-asparaginasa nativa? 23
IV.3 Pregunta 3. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción ¿se debería brindar dexametasona en lugar de prednisona en combinación con la quimioterapia? 24
IV.4 Pregunta 4. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar en fase de inducción ¿se debería brindar quimioterapia sin antraciclinas en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas? 26
IV.5 Pregunta 5. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo alto ¿se debería brindar terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) en lugar de metotrexato intratecal? 27
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? 29

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)?..... 31

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 33

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
GUÍA EN VERSIÓN RESUMIDA

I. LISTA DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES

I.1 Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

<table>
<tr><th>Enunciado</th><th>Tipo</th><th>Certeza de la evidencia</th></tr>
<tr><td colspan="3">Pregunta 1. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿qué estratificación de riesgo se debería usar?</td></tr>
<tr><td>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA, clasificar el riesgo (ß) siguiendo los criterios del protocolo del estudio IC-BFM 2009:
<table>
<tr><th>Riesgo Estándar (RE)*:</th></tr>
<tr><td>• BRP: SP: < 1000 blastos/µL en el día 8,
• edad ≥ 1 año a < 6 años,
• recuento inicial de glóbulos blancos < 20 000/µl
• y si está disponible EMR-CMF < 0,1 %, o estado de médula M1/M2 en el día 15
• y no M2/M3 en el día 33
* Para clasificarse como riesgo estándar se deben cumplir todos los criterios.</td></tr>
<tr><th>Riesgo Intermedio (RI):</th></tr>
<tr><td>• Todos los pacientes que no están clasificados como RE o riesgo alto (RA) son pacientes de riesgo intermedio.</td></tr>
<tr><th>Riesgo Alto (RA)**:</th></tr>
<tr><td>• RI y, si está disponible, EMR-CMF > 10 % o estado de médula M3 en el día 15
• RE si está disponible EMR-CMF > 10 %
• SP: ≥ 1000 blastos/µL en el día 8
• Estado de médula M2 o M3 en el día 33
• Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]
• Hipodiploidía ≤ 44 cromosomas
** Para clasificarse como riesgo alto se debe cumplir al menos un criterio.</td></tr>
</table>
(ß) Ningún paciente bajará de categoría.
<table>
<tr><th>Definición de estado de médula ósea (MO)</th><th>Estratificación EMR según citometría de flujo</th></tr>
<tr><td>M1: < 5 % de blastos en MO
M2: ≥ 5 a < 25 % de blastos en MO</td><td>RE: < 0.1 % en el día 15
RI: > 0.1 a < 10 % en el día 15
RA: > 10 % en el día 15</td></tr>
</table></td><td>BPC</td><td>No aplica</td></tr>
</table>

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
M3: ≥ 25 % de blastos en MO **Abreviaturas** **BRP**: Buen respondedor a prednisona **SP**: Sangre periférica **EMR-CMF**: Enfermedad mínima residual medida con citometría de flujo		
Pregunta 2. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿se debería brindar L-asparaginasa E. coli pegilada como tratamiento de primera línea en lugar de L-asparaginasa nativa?		
En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se recomienda el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada.	Recomendación de uso a favor (ETS-EMC N° 20-2024)‡	Muy Baja (⊕◯◯◯)
Pregunta 3. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción ¿se debería brindar dexametasona en lugar de prednisona en combinación con la quimioterapia?		
En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción, sugerimos el uso de prednisona. Consideraciones adicionales: • Se sugiere considerar el uso de dexametasona solo en pacientes menores de 10 años.	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy Baja (⊕◯◯◯)
En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje T que hayan mostrado una buena respuesta a la prednisona, considerar el uso de dexametasona.	BPC	No aplica
Pregunta 4. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar en fase de inducción ¿se debería brindar quimioterapia sin antraciclinas en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas?		

En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar en fase de inducción, sugerimos brindar quimioterapia con o sin antraciclinas.
 	
Consideraciones adicionales:
• La administración de antraciclinas en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje B de riesgo estándar puede limitarse a solo dos dosis, de acuerdo con los lineamientos del protocolo IC-BFM 2009. La omisión de antraciclinas durante la fase de inducción puede considerarse en pacientes con LLA que presenten características genéticas favorables como:
  ○ Alta hiperploidía (51 a 67 cromosomas).
  ○ Translocación críptica t(12;21)(p13;q22) con fusión ETV6-RUNX1.
	Recomendación condicional a favor de ambas intervenciones	Muy Baja (⊕◯◯◯)

Pregunta 5. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo alto ¿se debería brindar terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) en lugar de metotrexato intratecal?		
En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje B de riesgo alto, sugerimos brindar solo metotrexato intratecal como profilaxis para el sistema nervioso central. Consideraciones adicionales:	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy Baja (⊕◯◯◯)

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
Esta recomendación será considerada solamente en aquellos pacientes clasificados en los estadios SNC 1 y SNC 2. Estadio del SNC 1 (negativo): • No existe evidencia clínica de afectación del sistema nervioso central, incluida la parálisis del nervio craneal, que pueda atribuirse de manera inequívoca a la leucemia. • No se dispone de evidencia imagenológica, ya sea por tomografía computarizada y/o resonancia magnética, de anomalías en el sistema nervioso central que puedan atribuirse de manera inequívoca a la leucemia. • Hallazgo de fondo de ojo normal. • Líquido cefalorraquídeo (LCR) libre de blastos junto con la ausencia de cualquier otra evidencia de leucemia del sistema nervioso central. Estadio del SNC 2 (negativo): • Se identificaron blastos de manera inequívoca y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) ≤ 100:1 en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR) con un recuento celular de ≤ 5/µL. Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera no traumática, y el LCR no presenta contaminación por sangre. • Se identificaron linfoblastos y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) > 100:1 en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera traumática, y el LCR presenta contaminación por sangre. • Una punción lumbar (PL) traumática, con líquido cefalorraquídeo (LCR) contaminado con sangre, se asocia con un recuento inicial de glóbulos blancos (GB) superior a 50,000/µL.		
En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje T de riesgo alto y de linaje B en estadio SNC-3, seguir las indicaciones establecidas en los protocolos institucionales.	BPC	No aplica
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?		
<u>Recomendación para el grupo de riesgo estándar e intermedio</u> En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar o intermedio en fase de mantenimiento, sugerimos brindar solo mercaptopurina más metotrexato.	Recomendación condicional a favor del comparador	Muy Baja (⊕◯◯◯)
<u>Recomendación para el grupo de riesgo alto</u> 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. <u>Consideraciones adicionales</u>: • La dosificación de los pulsos de vincristina y dexametasona durante la fase de mantenimiento en	Recomendación condicional a favor de la intervención	Muy Baja (⊕◯◯◯)

<table>
<tr><th>Enunciado</th><th>Tipo</th><th>Certeza de la evidencia</th></tr>
<tr><td>pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA es la siguiente:
○ Se administra mercaptopurina (6-MP) a una dosis de 50 mg/m^2 diarios y metotrexato (MTX) a 20 mg/m^2 semanales durante 7 semanas consecutivas. Posteriormente, en la semana 8, se aplica una dosis de vincristina (VCR) de 1,5 mg/m^2 y dexametasona (DEX) a 6 mg/m^2/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.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">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)?</td></tr>
<tr><td>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en primera remisión, se debe considerar los siguientes criterios para identificar a los candidatos para TPH.
Candidatos a trasplante en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en primera remisión completa*
• Paciente con enfermedad mínima residual (EMR) positivo por morfología y/o citometría de flujo (CMF) en el día 33.
• Paciente con hipodiploidia (< 44 cromosomas).
• Paciente con LLA-T y pobre respuesta a la prednisona.
• Paciente con LLA-pro B y pobre respuesta a la prednisona.
• Paciente con pobre respuesta a la prednisona y leucocitosis > 100,000/µL.
• Paciente con mutación en el gen KMT2A [MLL].
• Paciente con cromosoma Filadelfia (Phi) y EMR positivo por CMF, o PCR BCR-ABL positivo, en el día 100.
• Pacientes con riesgo alto según IC-BFM 2009 y además con estado de médula M3 en el día 15.
*Se debe cumplir al menos un criterio
La EMR-CMF se establece:
<table><tr><th colspan="2">Enfermedad mínima residual</th></tr><tr><td>EMR negativo</td><td>< 0.01 % blastos patológicos</td></tr><tr><td>EMR positivo</td><td>> 0.01 % blastos patológicos</td></tr></table>Los candidatos a trasplante serán evaluados por los centros especializados en trasplantes para decidir si tienen las condiciones necesarias para recibir el trasplante.</td><td>BPC</td><td>No aplica</td></tr>
</table>

‡ Esta recomendación se deriva de la ETS-EMC N° 20-2024, elaborada por la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, CETS – INS, y es la siguiente: *"En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se recomienda el uso de L - asparaginasa E.coli pegilada"*

I.2 Interpretación de las recomendaciones

¿Cómo interpretar la fuerza y dirección de una recomendación?

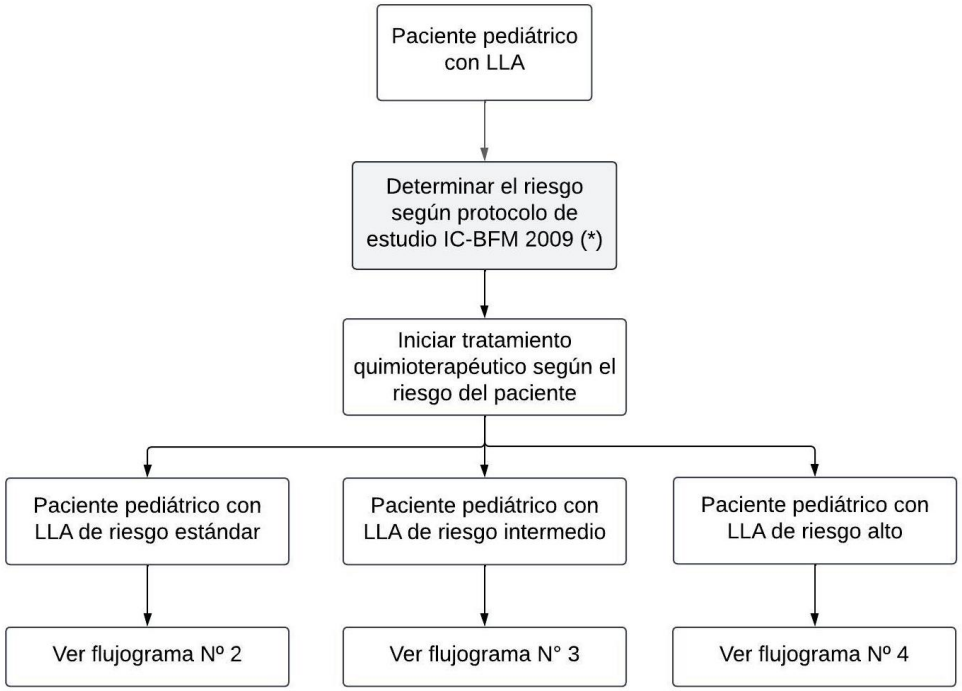
Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios de una intervención superan ampliamente a los daños. Se usó el término "**Recomendamos**"
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación es adecuada en la mayoría de los casos, pero implica que la decisión debe ser individualizada. Por lo general, esto puede depender de factores como el contexto clínico, las preferencias del paciente, la disponibilidad de recursos, entre otros criterios relevantes. Se usó el término "**Sugerimos**"

¿Cómo interpretar la certeza de la evidencia de una recomendación?

Certeza de la evidencia de la recomendación	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

I.3 Flujogramas

I.3.1 Flujograma 1. Estratificación de riesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda



Riesgo Estándar (RE)*:

· BRP: SP: < 1000 blastos/µL en el día 8,
· edad ≥ 1 año a < 6 años,
· recuento de glóbulos blancos iniciales < 20 000/µl
· **y** si está disponible EMR-CMF < 0,1 %, o estado de médula M1/M2 en el día 15
· **y** no M2/M3 en el día 33

* Para clasificarse como de riesgo estandar se deben cumplir todos los criterios.

Riesgo Intermedio (RI):

· Todos los pacientes que no están clasificados como RE o riesgo alto (RA) son pacientes de riesgo intermedio.

Riesgo Alto (RA):**

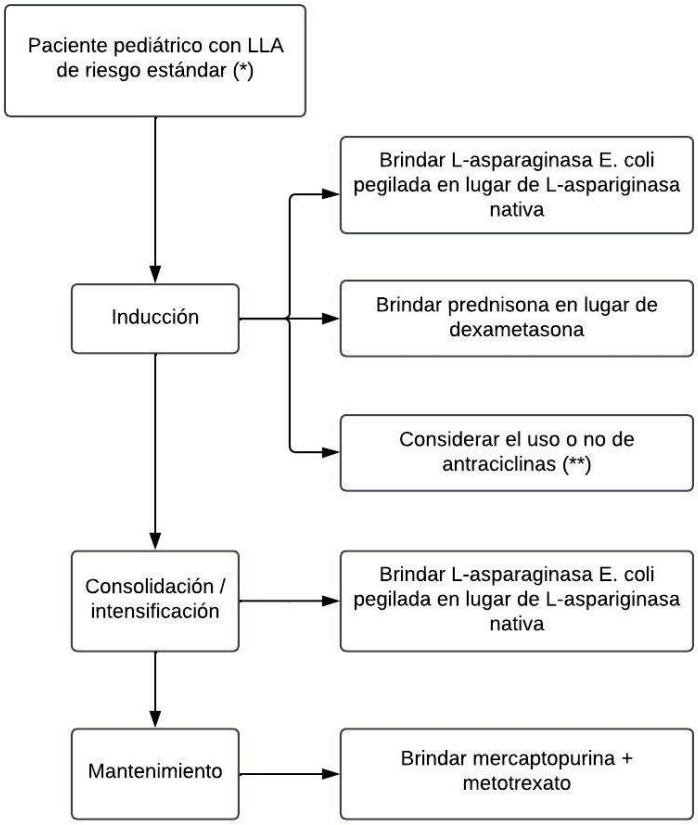
· RI y, si está disponible, FCM-EMR > 10 % o estado de médula M3 el día 15
· RE si está disponible EMR-CMF > 10 %
· SP: ≥ 1000 blastos/µL en el día 8
· Estado de médula M2 o M3 el día 33
· Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]
· Hipodiploidía ≤ 44 cromosomas

**Para clasificarse como de alto riesgo se debe cumplir al menos un criterio.

Ningún paciente bajará de categoría.

Definición de estado de médula ósea (MO)	Estratificación EMR según citometría de flujo
M1: < 5 % de blastos en MO **M2**: ≥ 5 a < 25 % de blastos en MO **M3**: ≥ 25 % de blastos en MO	**RE:** < 0.1 % en el día 15 **RI:** > 0.1 y < 10 % en el día 15 **RA:** > 10 % en el día 15
Abreviaturas	
BRP: Buen respondedor a prednisona **SP:** Sangre periférica **EMR-CMF:** Enfermedad mínima residual medida con citometría de flujo	

I.3.2 Flujograma 2. Tratamiento quimioterapéutico para pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar

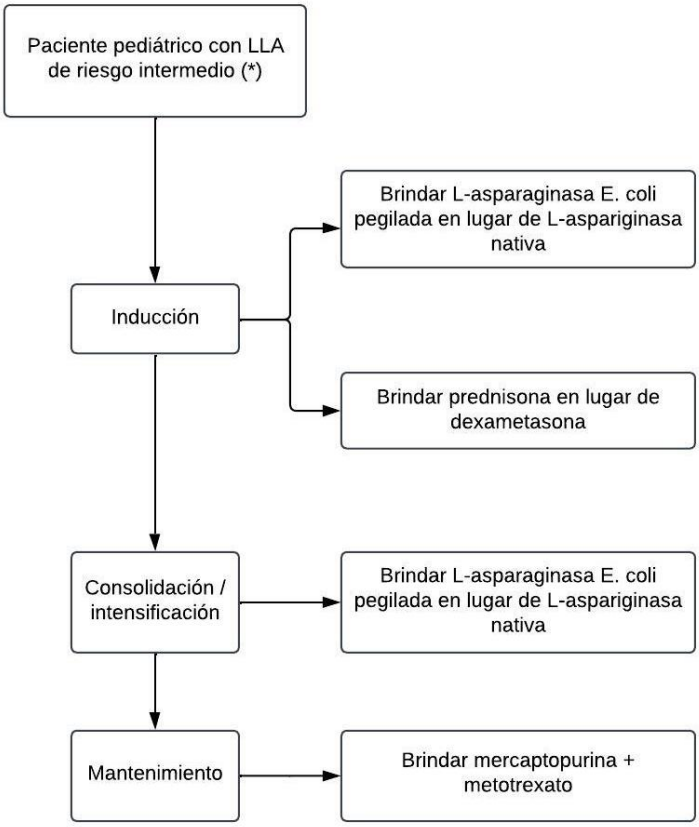


(*) Las recomendaciones brindadas en este flujograma deben ser añadidas al tratamiento quimioterapéutico e intratecal habitual

(**) En pacientes con LLA tipo B se puede dar solo dos dosis de antraciclinas.
(**) Considerar la omisión del uso de antraciclinas en pacientes con LLA que presenten características genéticas favorables como:

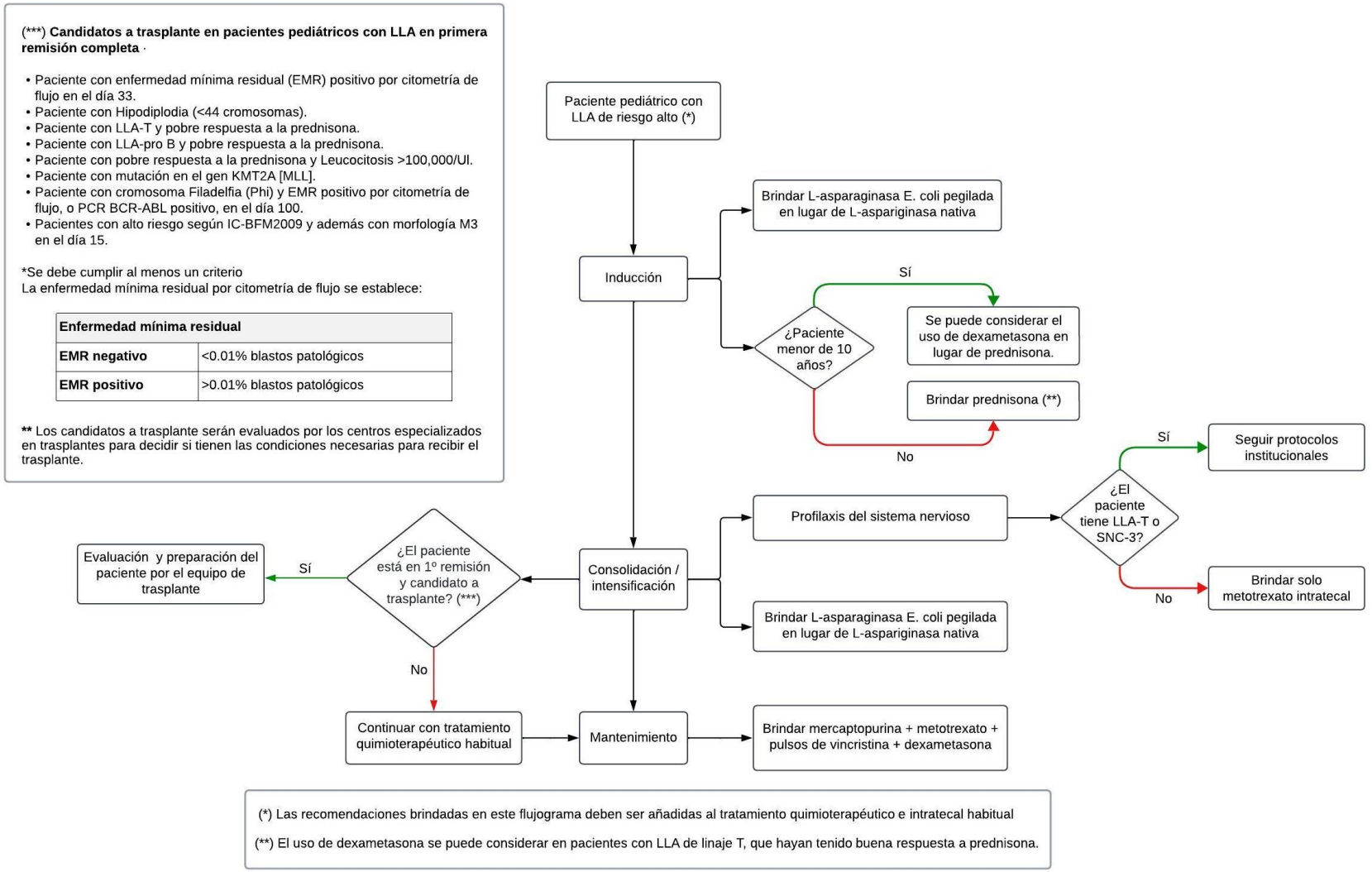
- Alta hiperploidía (51 a 67 cromosomas)
- Translocación críptica t(12;21)(p13;q22) con fusión ETV6-RUNX1

I.3.3 Flujograma 3. Tratamiento quimioterapéutico para pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio



(*) Las recomendaciones brindadas en este flujograma deben ser añadidas al tratamiento quimioterapéutico e intratecal habitual

I.3.4 Flujograma 4. Tratamiento quimioterapéutico para pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto



II. GENERALIDADES

II.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común en la población pediátrica. Según GLOBOCAN 2022, la tasa de incidencia de leucemias en menores de 19 años es de 3.1 por 100,000 personas (1). La LLA, en específico, representa la mayoría de los cánceres en personas menores de 20 años (2). A nivel mundial, la leucemia constituye aproximadamente un tercio de todos los casos de cáncer pediátrico (3), con una distribución variable entre regiones geográficas y grupos étnicos (4).

En el Perú, la LLA también es la forma más frecuente de cáncer en niños, con una tasa de incidencia similar a la global, aunque los datos epidemiológicos específicos pueden variar debido a factores socioeconómicos y geográficos (5).

La LLA se define como una proliferación maligna de precursores linfoides inmaduros en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos. La enfermedad resulta de mutaciones genéticas y alteraciones cromosómicas que conducen a la transformación maligna de células progenitoras linfoides, interrumpiendo la hematopoyesis normal (6). La clasificación de las LLA se basa en el inmunofenotipo de las células malignas, dividiéndose en dos grandes categorías: LLA de células B, que constituye aproximadamente el 85% de los casos pediátricos, y LLA de células T, que representa el 15% restante (7).

La patogénesis de la LLA implica múltiples factores genéticos y ambientales. Las alteraciones en genes clave como PAX5, IKZF1, y ETV6-RUNX1, junto con factores ambientales como la exposición a radiación ionizante y ciertos químicos, juegan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad. Estos eventos desencadenan la proliferación descontrolada y supervivencia de linfoblastos inmaduros, afectando la producción normal de células sanguíneas y la función inmunológica (7).

Las perspectivas de supervivencia para los niños y adolescentes con cáncer han mejorado significativamente durante el último medio siglo, del 57% en 1975 al 92,1% en el periodo 2013-2019 (8).

Esta guía de práctica clínica ha sido desarrollada en respuesta a la necesidad de estandarizar y optimizar el tratamiento de la LLA pediátrica en el Perú. Con ello se busca mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los niños afectados por esta enfermedad, mediante el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia sólida y actualizada.

Se priorizó el desarrollo de esta guía abarcando la evaluación y discusión del uso de corticoides y antraciclinas durante la fase de inducción, profilaxis neurológica, pulsos de vincristina durante el mantenimiento, y la inclusión de nuevas tecnologías sanitarias como blinatumomab y asparaginasa pegilada.

Esta guía fue realizada por el Centro de Evaluaciones de Tecnología en Salud del Instituto Nacional de Salud.

II.2 Objetivo y población de la GPC

Objetivo

Brindar a los profesionales de salud recomendaciones informadas en la evidencia para la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA que acuden a los establecimientos de salud.

Población diana

Pacientes pediátricos (hasta los 18 años) con LLA.

II.3 Usuarios y ámbito de la GPC

Usuarios de la GPC

La guía está dirigida a todo el personal de salud que tenga a su cargo la atención integral del tratamiento de LLA en población pediátrica: oncólogos médicos, oncólogos pediatras, hematólogos, hematólogos pediatras, pediatras, nutricionistas, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, tecnólogos médicos, u otro profesional de la salud que brinda atención a estos pacientes, así como profesionales gestores responsables de tomar decisiones a nivel institucional, regional o nacional, con el fin de facilitar el proceso de implementación.

Ámbito de aplicación

La presente guía de práctica clínica tiene como ámbito de aplicación los establecimientos de salud de las Redes Integradas de Salud (RIS), de las Direcciones Regionales de Salud, de las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces a nivel regional. Así mismo, servirá como referente para los demás establecimientos de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud), de las Instituciones Armadas, de la Policía Nacional del Perú, así como para los establecimientos de salud privados y otros prestadores que brinden atenciones de salud en todo el país.

Aspectos no cubiertos

La presente guía no cubre el manejo de pacientes infantes, ni con síndrome de Down, tampoco aborda procesos de diagnóstico o estadiaje de LLA, ni manejo de la recaída o terapia de segunda o tercera línea.

Procedimiento por estandarizar

Nombre: Leucemia linfática aguda

Código CIE-10: C91.0

III. MÉTODOS

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión extensa, la cual puede descargarse del repositorio de guías de práctica clínica del Instituto Nacional de Salud del Perú (https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/217-guias-de-practica-clinica). En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

III.1 Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se conformó un GEG, que incluyó profesionales de salud, especialistas en gestión en salud y con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica.

III.2 Formulación de preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 8 preguntas clínicas **(Tabla 1)**, cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o outcomes) de interés.

III.3 Búsqueda de GPC

Se identificaron 3 GPC cumplieron con los criterios previamente señalados, por lo que fueron evaluadas por dos metodólogos de forma independiente, empleando el instrumento Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (AGREE II) a fin de seleccionar aquellas GPC que fueran de buena calidad metodológica, es decir, que alcanzaron un puntaje mayor de 90% en la evaluación global y mayor del 60% en cada uno de los siguientes dominios: Alcance y objetivo (Dominio 1), Rigor en la elaboración (Dominio 3) y aplicabilidad (Dominio 5). En base a esta evaluación, se identificaron 3 GPC:

- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019 (10)
- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía 9-2. Guía completa. Bogotá D.C. Colombia; 2023. (11)
- Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Leucemias en menores de 15 años. Santiago de Chile; 2024 (12)

III.4 Búsqueda y selección de la evidencia

Para cada pregunta PICO, durante el 2024, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase y CENTRAL) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II (AMSTAR II) (13), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de ECA y estudios primarios.

III.5 Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó principalmente en los casos en que la revisión sistemática seleccionada no había evaluado los estudios incluidos o cuando la evaluación realizada carecía de calidad suficiente. También se efectuó cuando la evaluación cubría múltiples desenlaces y se anticipaba que los resultados podrían variar al centrarse en el desenlace específico de interés. Para esta evaluación, se emplearon las siguientes herramientas: la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (14), la herramienta de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales (15), y la herramienta QUADAS-2 para estudios de diagnóstico (16).

Para cada desenlace relacionado con las preguntas PICO, la certeza de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (17). Además, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace, utilizando diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos y diferencias de medias para desenlaces numéricos. En el cálculo de las diferencias de riesgos, se utilizó la incidencia del desenlace en el grupo control tal como fue reportada en el conjunto de evidencia, salvo indicación contraria para alguna pregunta específica.

III.6 Formulación de las recomendaciones

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos Evidence to Decision (EtD) de la metodología GRADE (17, 18). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (19) **(Tabla 2)**.

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Enunciado	Significado
Certeza de la evidencia del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. "Al dar la intervención en lugar del comparador, ***estamos seguros que*** …"
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. "Al dar la intervención en lugar del comparador, ***probablemente*** …"
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "Al dar la intervención en lugar del comparador, ***podría ser que*** …"
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "Al dar la intervención en lugar del comparador, ***la evidencia es muy incierta sobre*** …"
Certeza de la evidencia de una recomendación	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios de una intervención superan ampliamente a los daños. Se usó el término "**Recomendamos**"

Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación es adecuada en la mayoría de los casos, pero implica que la decisión debe ser individualizada. Por lo general, esto puede depender de factores como el contexto clínico, las preferencias del paciente, la disponibilidad de recursos, entre otros criterios relevantes. Se usó el término "**Sugerimos**"

III.7 Formulación de las recomendaciones

De creerlo necesario, se emitirán consideraciones y/o buenas prácticas clínicas (BPC), para las cuales no se efectúa una evaluación de la certeza de la evidencia ni se aplica el marco EtD. Estas pautas deben distinguirse claramente de las recomendaciones. Las consideraciones son enunciados que apoyan la interpretación de las recomendaciones y pueden abarcar los subdominios de la estructura PICO (paciente/población, intervenciones, comparadores, desenlaces), así como las condiciones que enmarcan una o más recomendaciones específicas. Estos enunciados se justifican citando la evidencia correspondiente, como otras GPC, ensayos clínicos, entre otros.

De manera similar, las BPC deben estar debidamente justificadas en base a los siguientes criterios (20, 21), para ser considerados como tal:

- No pueden ser incluidas en la GPC como preguntas clínicas, debido a que luego de realizar una búsqueda preliminar (al menos de RS y ECA) no se encontró evidencia directa o la evidencia directa es muy difícil de encontrar y no es concluyente (lo cual debe argumentarse comentando la evidencia indirecta o directa de haberla).
- Es una pauta accionable (debe orientar una decisión)
- Es una pauta relevante y necesaria para la práctica clínica actual (para ello, se pueden citar otras guías o protocolos que consensuen que esta es una práctica usual)
- Existen razones claras para pensar que su implementación resulta en un gran beneficio para el paciente (lo cual se debe argumentar claramente)

Además, se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

III.8 Revisión por expertos

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, y tomadores de decisiones del MINSA. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión. Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

III.9 Actualización de la GPC

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 7 preguntas clínicas, y se formularon 1 recomendación de uso a favor que derivó de una Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio

(ETS-EMC), 5 recomendaciones condicionales, 4 puntos de buena práctica clínica (BPC) y 4 flujogramas **(Tabla 1, Flujogramas 1-4)**.

IV.1 Pregunta 1. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿qué estratificación de riesgo se debería usar?

Evidencia: Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de *novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Sin embargo, al no encontrarse alguna RS que incluyera los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió realizar puntos de buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

BPC: Elección de la estratificación de riesgo

En el desarrollo de esta guía de práctica clínica (GPC), se realizó una revisión extensa de las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2024 (22) y las guías regionales, como la GPC de Colombia de 2023 (11) y la del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de 2019 (10). A partir de dicha revisión, se identificaron cinco grupos de estudio con propuestas de estratificación de riesgo para leucemia linfoblástica aguda (LLA): el St. Jude Consortium, el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium, el Children's Oncology Group (COG), y dos grupos Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), uno en colaboración con AIEOP y otro del consorcio IC-BFM. La evaluación concluyó que todos estos protocolos presentan tasas de supervivencia y recaída similares, con porcentajes que oscilan entre 86% y 93%, según lo señalado en la revisión de Hunger et al. (2015) (2) y las publicaciones recientes de AIEOP-BFM 2009 (23) e IC-BFM 2009 (24).

El estudio IC-BFM 2009 (25), que incluyó a 13 países de Latinoamérica y utilizó citometría de flujo (CMF) para medir la enfermedad mínima residual (EMR) por la inviabilidad de aplicar PCR en todos los centros fue priorizado por el panel. Esta decisión se basó en el amplio número de participantes, su inclusión regional y la adaptación del protocolo al contexto local. Adicionalmente, la familiaridad de los profesionales de salud peruanos con los criterios de estratificación de riesgo de IC-BFM facilita su implementación y adherencia. Por lo tanto, el panel recomendó el uso del protocolo IC-BFM 2009 para la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos con LLA en el contexto regional, asegurando una práctica clínica adecuada y efectiva.

IV.2 Pregunta 2. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿se debería brindar L-asparaginasa E. coli pegilada como tratamiento de primera línea en lugar de L-asparaginasa nativa?

Evidencia: Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), en el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica aguda en pacientes pediátricos envío una solicitud de evaluación de tecnología sanitaria de alto costo a la Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - RENETSA.

Conclusiones de la ETS-EMC 20-2024: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ASP-PEG en comparación con ASP-nativa provino de un ensayo clínico aleatorizado y de una revisión sistemática. Debido al riesgo de sesgo, imprecisión y la evidencia indirecta que brindaron ambos estudios, la certeza de la evidencia fue considerada muy baja. Con los resultados de dichos estudios y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, el grupo de trabajo determinó que la magnitud global de los efectos deseables e

indeseables se desconocen. Por ende, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos se desconoce.

La ASP-PEG fue calificada como TS no innovadora.

No encontraron estudios que reporten el impacto de la ASP-PEG en la equidad en salud. Ante la ausencia de evidencia directa, el equipo metodológico y el equipo de trabajo basaron su decisión en la información disponible sobre la posología de ASP-PEG, descrita en la ficha técnica, en la que se señala que la frecuencia de administración es menor en comparación con ASP-nativa. Con base en esta información el grupo de trabajo consideró que el tratamiento en evaluación, la ASP-PEG aumentaría la equidad en salud.

El estudio de costos identificó que el umbral de costos moderados solo fue superado ligeramente en el grupo pacientes de alto riesgo, mientras que en aquellos de riesgo bajo o intermedio se mantienen dentro de este umbral. Por ello, se acordó que los costos de ASP-PEG en comparación con ASP-nativa significarían **costos y ahorros** mínimos.

No se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.

Recomendación: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico se recomienda el uso de la ASP-PEG. Recomendación ***a favor*** de la intervención basada en una ***certeza de evidencia muy baja***.

IV.3 Pregunta 3. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de inducción ¿se debería brindar dexametasona en lugar de prednisona en combinación con la quimioterapia?

Evidencia: Se encontró una RS: Teuffel et al, 2011 (26), pero se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS. En esta búsqueda, se encontraron cuatro (04) ECA: Moricke et al 2016 (27), Larsen et al 2016 (28), Hardy et al 2017 (29), y Waber et al 2013 (30). Ningún estudio informo el efecto sobre la calidad de vida y remisión.

Beneficios: Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no se modifique la mortalidad (RR: 0.91 [0.76 a 1.09]; 11 menos por 1000 [de 30 menos a 11 más]; n=3156; certeza de la evidencia baja). Además, por cada 1000 personas tratadas, se podrían evitar 48 recaídas de cualquier tipo (IC 95%: -67 a -27; n=3720; certeza de la evidencia baja). En cuanto a las tasas de recaída del sistema nervioso central, la administración de dexametasona podría evitar hasta 30 eventos en un período de 4.3 a 10 años (IC 95%: -36 a -22; n=8873; certeza de la evidencia baja). Sin embargo, en un plazo más corto de 2 a 3 años, la dexametasona podría no modificar significativamente los eventos de recaída en este sistema, aunque la evidencia es incierta (RR: 1.2 [0.74 a 1.96]; 4 más por 1000 [de 5 menos a 20 más]; n=2914; certeza de la evidencia muy baja). Por otra parte, a lo largo de 8.8 años, el tratamiento podría evitar 10 recaídas del sistema nervioso central (IC 95%: -14 a -2; n=3720; certeza de la evidencia muy baja).

Respecto a las recaídas en médula ósea, en un período de 4.3 a 10 años, podría ser que la dexametasona no produzca cambios significativos (RR: 0.90 [0.69 a 1.18]; 13 menos por 1000 [de 40 menos a 23 más]; n=8873; certeza de la evidencia muy baja). En un intervalo de 2 a 3 años, la administración de dexametasona podría provocar hasta 4 eventos de recaída en médula ósea (IC 95%: +16 a +62; n=2914; certeza de la evidencia muy baja), mientras que en 8.8 años podría evitarse aproximadamente 23 recaídas en este sistema (IC 95%: -38 a -3; n=3720; certeza de la evidencia baja).

Finalmente, la dexametasona podría no modificar los eventos de recaída testicular de forma significativa (RR: 0.24 [0.04 a 1.47]; 1 menos por 1000 [de 1 menos a 1 más]; n=1419; certeza de la evidencia muy baja).

Por lo tanto, el GEG decidió que en pacientes pediátricos con LLA en inducción, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños, puesto que los tamaños de los efectos para recaídas y tasa de eventos fueron considerados pequeños, y los tamaños de los efectos para el resto de los desenlaces no fueron estadísticamente significativos.

Daños: Durante la inducción, al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no se modifiquen los eventos de muerte, aunque la evidencia es incierta (RR: 1.85 [0.90 a 3.57]; 8 más por 1000 [de 0 menos a 24 más]; n=2914; certeza de la evidencia muy baja). En un seguimiento de 8.8 años, podría ser que la administración de dexametasona cause hasta 4 muertes durante la inducción por cada 1000 personas (IC 95%: 0 a +24); sin embargo, la evidencia es incierta (n=3720; certeza de la evidencia muy baja). Además, por cada 1000 personas que reciban dexametasona, podría haber un incremento de 43 eventos adversos potencialmente mortales (IC 95%: +24 a +69; n=3716; certeza de la evidencia baja).

En cuanto a eventos adversos relacionados, al administrar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no se modifiquen los eventos de osteonecrosis, aunque la evidencia es incierta (RR: 1.11 [0.82 a 1.50]; 4 más por 1000 [de 6 menos a 17 más]; n=7717; certeza de la evidencia baja). Asimismo, los eventos de sepsis podrían no modificarse con la dexametasona (RR: 1.20 [0.72 a 1.99]; 22 más por 100 [de 31 menos a 110 más]; n=1419; certeza de la evidencia muy baja). Sin embargo, podría ser que la administración de dexametasona evite hasta 41 eventos adversos por cada 1000 personas (IC 95%: -66 a -12), aunque la evidencia en este caso es incierta (n=8380; certeza de la evidencia muy baja).

Con relación a la función cognitiva, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Hardy en 2017 incluyó a pacientes pediátricos menores y mayores de 10 años que recibieron dexametasona o prednisona. Se utilizó la escala de Wechsler III, que evalúa las habilidades cognitivas en niños. En este estudio, el grupo de dexametasona obtuvo promedios de 101.0, 96.1 y 9.5 para las categorías de IQ, velocidad de procesamiento (PS) y memoria de trabajo (WM), respectivamente. Por su parte, el grupo de prednisona obtuvo promedios de 96.1, 96.4 y 9.1. Sin embargo, estos resultados fueron estadísticamente no significativos ($p \geq 0.20$).

En el ECA de Waber en 2013, se evaluaron a 170 pacientes pediátricos mediante pruebas neuropsicológicas adaptadas a cada grupo según su idioma. No se encontraron diferencias significativas entre la intervención con dexametasona y el grupo comparador en la escala del coeficiente intelectual, con un valor p de 0.06. Esto sugiere que, a pesar de las diferencias en el tratamiento, no hubo un impacto notable en el desempeño cognitivo de los pacientes en función del tratamiento recibido.

Por lo tanto, el GEG decidió que en pacientes pediátricos con LLA en inducción, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron moderados (puesto que los tamaños de los efectos para muerte durante la inducción y eventos adversos potencialmente mortales fueron considerados moderados, y los tamaños de los efectos para el resto de los desenlaces no fueron estadísticamente significativos).

Recomendación: El GEG consideró que, en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños (puesto que el tamaño de los efectos para recaídas y tasa de eventos fueron pequeños, y el tamaño de los efectos para el resto de

los desenlaces no se consideró importante). Por otro lado, los daños se consideraron moderados (puesto que la muerte durante la inducción y los efectos adversos potencialmente mortales fueron considerados como moderado). Dado que el balance probablemente favorecía al comparador, se emitió una recomendación ***a favor*** del comparador. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***.

Consideraciones adicionales: El GEG consideró que el uso de dexametasona en pacientes menores de 10 años podría ser más beneficioso, debido a que el estudio AALL0232 del Children's Oncology Group mostró una mejoría en algunos desenlaces de supervivencia en este grupo etario. Sin embargo, la misma investigación señaló que, en pacientes mayores de 10 años, el uso de dexametasona se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos, como osteonecrosis, infecciones y mortalidad durante la fase de inducción. Considerando esta información, se sugiere considerar el uso de dexametasona solo en pacientes menores de 10 años.

BPC: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de linaje T que hayan mostrado una buena respuesta a la prednisona, considerar el uso de dexametasona.

IV.4 Pregunta 4. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo estándar en fase de inducción ¿se debería brindar quimioterapia sin antraciclinas en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas?

Evidencia: Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Van Dalen EC et al, 2014 (31) y CALLCG et al, 2009 (32). Adicionalmente, se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Van Dalen EC et al, 2014. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los que encontró la RS previas. Ningún estudio informo el efecto sobre la calidad de vida y recaída.

Beneficios: En relación con la sobrevida global a 5 años, al no administrar antraciclina en lugar de administrarla, podría ser que no se modifique significativamente la sobrevida, aunque la evidencia es incierta (HR: 1.22 [0.95 a 1.57]; 71 eventos más por 1000 personas [de 19 menos a 153 más]; n=912; certeza de la evidencia muy baja). De manera similar, la sobrevida libre de eventos a 5 años, no brindar antraciclina en lugar de administrarla podría no modificar este resultado de forma significativa, aunque la evidencia es también incierta (HR: 1.05 [0.76 a 1.46]; 16 eventos más por 1000 personas [de 83 menos a 131 más]; n=870; certeza de la evidencia muy baja).

Para la remisión completa a los 5 años, los datos indican que, al no administrar antraciclina en lugar de hacerlo, podría ser que no se observe un cambio relevante en la remisión completa (RR: 1.02 [0.99 a 1.06]; 9 eventos más por 1000 personas [de 9 menos a 57 más]; n=870; certeza de la evidencia muy baja). Estos resultados reflejan la necesidad de mayor evidencia para aclarar el papel de la antraciclina en alcanzar la remisión total a largo plazo.

En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar durante la fase de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos sobre la sobrevida global, la sobrevida libre de eventos y la remisión completa al comparar el no brindar antraciclinas en lugar de brindarlas. En consecuencia, el GEG consideró que el tamaño de los beneficios sería trivial.

Daños: En cuanto a la cardiotoxicidad de grado 3 o 4 a los 4 años, al no administrar antraciclina en lugar de hacerlo, podría ser que no se observe un cambio significativo en la incidencia de cardiotoxicidad, aunque la certeza de la evidencia es muy baja (RR:

0.20 [0.02 a 1.70]; 20 eventos menos por cada 1000 personas, con un rango de 25 menos a 18 más; n=394).

En relación con la mortalidad de origen cardiaco a los 4 años, la evidencia sugiere que, al no brindar antraciclina en lugar de hacerlo, podría no modificarse significativamente este desenlace, aunque también la evidencia es incierta (RR: 0.41 [0.04 a 3.89]; 6 muertes menos por cada 1000 personas, con un rango de 9 menos a 27 más; n=410).

En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar durante la fase de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos sobre la muerte cardiaca, la sobrevida libre de eventos y la remisión completa al comparar el no brindar antraciclinas en lugar de brindarlas. En consecuencia, el GEG consideró que el tamaño de los daños sería trivial.

Recomendación: En pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar en fase de inducción, los beneficios y los daños de no brindar antraciclinas, en comparación con brindarla, se consideraron triviales y el balance no favorecía a ninguna de las opciones. Por ello, se emitió una recomendación ***a favor de ambas intervenciones***, dar antraciclina o no dar antraciclinas durante la inducción. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***.

Consideraciones adicionales: La administración de antraciclinas en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje B de riesgo estándar puede limitarse a solo dos dosis, de acuerdo con los lineamientos del protocolo IC-BFM 2009. La omisión de antraciclinas durante la fase de inducción puede considerarse en pacientes con LLA que presenten características genéticas favorables como:

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

IV.5 Pregunta 5. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo alto ¿se debería brindar terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) en lugar de metotrexato intratecal?

Evidencia: Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. En ausencia de RS para la población de pacientes pediátricos con LLA-B RA, se decidió realizar una búsqueda de ECA. En esta búsqueda, se encontró 1 ECA (33). Ningún estudio informo el efecto sobre la calidad de vida y remisión completa.

Beneficios: La evaluación a 5 años de los desenlaces muestra que, al emplear la terapia intratecal triple (TIT) en lugar de metotrexato intratecal (MTX-IT), podría no haber cambios significativos en la mortalidad general, aunque la certeza de la evidencia es muy baja (RR: 0.89 [0.54 a 1.46]; 4 menos por cada 1000 personas, con un rango de 15 menos a 15 más; n=1734). En cuanto a la recaída en el sistema nervioso central (SNC), tampoco parece haber una modificación significativa con el uso de TIT frente a MTX-IT, aunque nuevamente la evidencia es incierta (RR: 0.15 [0.20 a 1.73]; 15 menos por cada 1000 personas, de 14 menos a 13 más; n=1734).

Para la sobrevida libre de enfermedad, al comparar TIT con MTX-IT, los resultados sugieren que podría no modificarse el desenlace, con una certeza de la evidencia muy baja (HR: 0.80 [0.53 a 1.21]; 13 eventos más por cada 1000 personas, variando de 14 menos a 31 más; n=1734). Respecto a la recaída total, el uso de TIT podría no alterar este resultado en comparación con MTX-IT, aunque la certeza de la evidencia sigue siendo muy baja (RR: 1.25 [0.85 a 1.84]; 14 eventos adicionales por cada 1000 personas, en un rango de 8 menos a 47 más; n=1734).

En términos de recaída en la médula ósea (MO), la intervención con TIT en comparación con MTX-IT tampoco parece modificar sustancialmente los resultados, aunque la certeza de la evidencia es incierta (RR: 0.59 [0.29 a 1.19]; 27 eventos adicionales por cada 1000 personas, entre 3 menos y 100 más; n=1734). Finalmente, para la recaída combinada, la terapia TIT no parece impactar significativamente el riesgo frente a MTX-IT, si bien la certeza de la evidencia es muy baja (RR: 0.18 [0.02 a 1.59]; 9 eventos menos por cada 1000 personas, variando de 11 menos a 7 más; n=1734).

En conclusión, el GEG decidió que en pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales, puesto que los desenlaces fueron estadísticamente no significativos.

Daños: La evaluación a 5 años muestra que, al emplear la TIT en lugar del MTX-IT, podría no haber cambios significativos en la encefalopatía de grado 3, 4 o 5, aunque la certeza de la evidencia es muy baja (RR: 1.20 [0.63 a 2.29]; 3 eventos más por cada 1000 personas, de 6 menos a 19 más; n=1734). Asimismo, el uso de TIT podría no modificar la neuropatía motora o sensorial que interfiere con las actividades de la vida diaria en comparación con MTX-IT, con una certeza de la evidencia igualmente baja (RR: 1.08 [0.77 a 1.52]; 5 eventos más por cada 1000, de 14 menos a 31 más; n=1734).

En cuanto a las convulsiones de grado 3, 4 o 5, la intervención con TIT en lugar de MTX-IT podría no producir una diferencia significativa en los eventos, aunque la evidencia sigue siendo incierta (RR: 1.43 [0.95 a 2.14]; 16 eventos adicionales por cada 1000 personas, de 2 menos a 42 más; n=1734). Respecto a los ataques isquémicos transitorios de cualquier grado, TIT parece no modificar los resultados en comparación con MTX-IT, aunque la certeza de la evidencia es muy baja (RR: 0.60 [0.14 a 2.56]; 2 eventos menos por cada 1000 personas, de 5 menos a 19 más; n=1734).

Para los accidentes cerebrovasculares, la evidencia sugiere que el uso de TIT frente a MTX-IT probablemente no impacte en la incidencia de este desenlace (RR: 1.00 [0.23 a 4.35]; 0 eventos menos por cada 1000 personas, de 4 menos a 6 más; n=1734), con una certeza de la evidencia muy baja. En relación con la función cognitiva, un ensayo controlado aleatorizado (ECA) reportó que, al final del curso de mantenimiento, no hubo diferencias significativas en el tiempo de reacción, atención visual ni en la memoria de trabajo entre quienes recibieron MTX-IT y aquellos que recibieron TIT, con puntuaciones promedio de z sin diferencias relevantes (P > 0.05 en todos los desenlaces).

En términos del comportamiento y la función cognitiva reportada por los padres a través del BRIEF, tampoco se observaron diferencias significativas en la regulación conductual o la metacognición en función del tratamiento. Los puntajes T promedio en el Índice de Regulación Conductual y el Índice de Metacognición fueron similares entre los grupos que recibieron MTX-IT y TIT al final del curso de mantenimiento (P > 0.05 en ambos indicadores), controlando las calificaciones al final de la consolidación.

En conclusión, el GEG decidió que en pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales, puesto que los desenlaces fueron estadísticamente no significativos.

Recomendación En pacientes pediátricos con menores de 18 años con LLA-B de riesgo alto, estadio SNC-1 y SNC-2, sugerimos ***brindar*** solo metotrexato intratecal como profilaxis. Debido a que la certeza general de la evidencia es muy baja, se decidió emitir una recomendación ***condicional.***

Consideraciones adicionales: Esta recomendación será considerada solamente en aquellos pacientes clasificados en los estadios SNC 1 y SNC 2.

Estadio del SNC 1 (negativo):

- No existe evidencia clínica de afectación del sistema nervioso central, incluida la parálisis del nervio craneal, que pueda atribuirse de manera inequívoca a la leucemia.
- No se dispone de evidencia imagenológica, ya sea por tomografía computarizada o resonancia magnética, de anomalías en el sistema nervioso central que puedan atribuirse de manera inequívoca a la leucemia.
- Hallazgo de fondo de ojo normal.
- Líquido cefalorraquídeo libre de blastos junto con la ausencia de cualquier otra evidencia de leucemia del sistema nervioso central.

Estadio del SNC 2 (negativo):

- Se identificaron blastos de manera inequívoca y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) ≤ 100:1 en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR) con un recuento celular de ≤ 5/µL. Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera no traumática, y el LCR no presenta contaminación por sangre.
- Se identificaron linfoblastos y se observó una relación glóbulos rojos (GR):glóbulos blancos (GB) > 100:1 en la preparación de citospin del líquido cefalorraquídeo (LCR). Con esta relación GR:GB, la punción lumbar (PL) se considera traumática, y el LCR presenta contaminación por sangre.
- Una punción lumbar (PL) traumática, con líquido cefalorraquídeo (LCR) contaminado con sangre, se asocia con un recuento inicial de glóbulos blancos (GB) superior a 50,000/µL.

BPC: En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de linaje T de riesgo alto y de linaje B en estadio SNC-3, seguir las indicaciones establecidas en los protocolos institucionales.

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?

Evidencia: Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Guolla 2023 (34) y Eden 2010 (35). Adicionalmente, se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Van Dalen EC et al, 2014. Además, la RS de Guolla et al, 2023 (34) incluye en el meta-análisis (MA) de 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 (34) y realizar MA con los estudios que respondían directamente a la pregunta. Ningún estudio informo el efecto sobre la calidad de vida.

Beneficios: La evaluación de mortalidad en todos los niveles de riesgo, con una mediana de seguimiento entre 4.7 y 6.3 años, sugiere que al administrar pulsos de vincristina y dexametasona (VCR + DXM) a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), en comparación con no administrarlos, podría no modificar el riesgo de mortalidad. La razón de riesgo (RR) es de 1.02, con un intervalo de confianza (IC) de 0.84 a 1.24, lo que representa 2 muertes más por cada 1000 pacientes (de 15 menos a 23 más), basado en 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con certeza de evidencia baja.
En pacientes de riesgo bajo, con una mediana de seguimiento de 6 años, el uso de pulsos de VCR + DXM podría no modificar el riesgo de mortalidad (RR: 1.50; IC: 0.63 a 3.55), lo que equivale a 30 muertes más por cada 1000 pacientes (de 22 menos a 155 más). Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja, basada en un solo ECA. En el grupo de riesgo intermedio, con una mediana de seguimiento entre 4.7 y 6.3 años, la

administración de VCR + DXM también podría no modificar el riesgo de mortalidad (RR: 1.03; IC: 0.84 a 1.27), lo que implica 3 muertes más por cada 1000 pacientes (de 15 menos a 26 más), con certeza de evidencia baja en base a 3 ECA.

En cuanto a los pacientes de riesgo alto, con una mediana de seguimiento de 6 años, el uso de VCR + DXM podría reducir el riesgo de mortalidad, aunque la certeza de la evidencia es baja. En este grupo, la RR es de 0.38 (IC: 0.13 a 1.15), lo que representa 162 muertes menos por cada 1000 pacientes (de 228 menos a 39 más), basado en un ECA.

Para el riesgo de recaída en todos los niveles de riesgo (mediana entre 3.7 y 7.3 años), el uso de pulsos de VCR + DXM podría no modificar este riesgo, con un RR de 0.96 (IC: 0.85 a 1.08) y 6 recaídas menos por cada 1000 pacientes (de 22 menos a 12 más). La certeza de la evidencia es baja, basada en 5 ECA.

En pacientes de riesgo bajo, con un seguimiento entre 3.7 a 6 años, la administración de VCR + DXM podría no modificar el riesgo de recaída (RR: 1.02; IC: 0.82 a 1.26), lo que equivale a 2 recaídas más por cada 1000 pacientes (de 17 menos a 25 más), con certeza de la evidencia baja basada en 2 ECA. Para los pacientes de riesgo intermedio, con una mediana de seguimiento de 4.7 a 7.3 años, la administración de pulsos de VCR + DXM podría no modificar el riesgo de recaída, con un RR de 0.91 (IC: 0.78 a 1.06), lo que representa 17 recaídas menos por cada 1000 pacientes (de 41 menos a 11 más), con certeza de la evidencia moderada en base a 4 ECA.

Para los pacientes de riesgo alto, con un seguimiento de 6 años, el uso de VCR + DXM podría reducir el riesgo de recaída, aunque la certeza de la evidencia es baja. La RR en este grupo es de 0.69 (IC: 0.32 a 1.50), lo cual representa 81 recaídas menos por cada 1000 pacientes (de 178 menos a 131 más), basado en un solo ECA.

La tasa de eventos en todos los niveles de riesgo, evaluada entre 3.7 y 7.3 años, sugiere que la administración de VCR + DXM podría no modificar la tasa de eventos. La RR es de 0.95 (IC: 0.86 a 1.04), lo que representa 8 eventos menos por cada 1000 pacientes (de 21 menos a 6 más), con certeza de la evidencia baja basada en 5 ECA.

Finalmente, en el grupo de pacientes de riesgo alto con una mediana de seguimiento de 6 años, el uso de VCR + DXM podría reducir la tasa de eventos, con una RR de 0.55 (IC: 0.33 a 0.91), lo que equivale a 246 eventos menos por cada 1000 pacientes (de 367 menos a 49 menos). La certeza de la evidencia en este caso es baja y se basa en un solo ECA.

Ante lo expuesto, el GEG decidió que en pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar o intermedio en fase de mantenimiento, los beneficios 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. Por otra parte, el GEG decidió que n pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto en fase de mantenimiento, los beneficios 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).

Daños: La evidencia sugiere que al administrar pulsos de VCR + DXM en pacientes pediátricos con LLA, en comparación con no administrarlos, podría no modificarse el riesgo de infección fatal. La RR es de 0.70 (IC: 0.30 a 1.63), lo que representa 1 infección fatal menos por cada 1000 pacientes (rango de 3 menos a 3 más), basada en dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con certeza de la evidencia muy baja.

En cuanto al riesgo de osteonecrosis, el uso de VCR + DXM podría tampoco generar cambios significativos. La RR es de 1.14 (IC: 0.56 a 2.32), lo que sugiere 1 caso más de osteonecrosis por cada 1000 pacientes (rango de 2 menos a 7 más), con certeza de la evidencia muy baja y basada en dos ECA.

Respecto al riesgo de hiperglucemia de grado 3 o 4, el uso de VCR + DXM podría no modificar este riesgo en los pacientes pediátricos con LLA. La RR observada es de 1.81 (IC: 0.87 a 3.76), lo que representa 4 casos más de hiperglucemia por cada 1000 pacientes (rango de 1 menos a 12 más), con certeza de la evidencia muy baja y basada en un solo ECA.

Finalmente, en términos del riesgo de neumonía y neuropatía de grado 3 o 4, el uso de VCR + DXM también podría no modificar estos desenlaces. La RR para neumonía es de 1.55 (IC: 0.96 a 2.49), equivalente a 6 casos más por cada 1000 pacientes (rango de 0 menos a 16 más), mientras que para neuropatía es de 1.61 (IC: 0.97 a 2.66), representando 5 casos más por cada 1000 pacientes (rango de 0 menos a 15 más). La certeza de la evidencia es muy baja para ambos desenlaces, basada en uno y dos ECA, respectivamente.

En relación con los daños, debido a que no se tenía 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 daños 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)

Recomendación: El GEG consideró que, en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar o intermedio, los beneficios y los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que no se hallaron diferencias significativas). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor*** de continuar con el uso del comparador que se compone de mercaptopurina y metotrexate. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condiciona***l.

Por otro lado, el GEG consideró que, en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto, los beneficios de la intervención sobre el comparador fueron considerados pequeños (aunque se evidenció una reducción significativa en la tasa de eventos) y los daños se consideraron triviales (puesto que no se hallaron diferencias significativas). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor*** de brindar la intervención que incluye pulsos de vincristina más dexametasona adicional a mercaptopurina más metotrexato. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condiciona***l.

Consideraciones adicionales: 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:

- Se administra mercaptopurina (6-MP) a una dosis de 50 mg/m² diarios y metotrexato (MTX) a 20 mg/m² semanales durante 7 semanas consecutivas. Posteriormente, en la semana 8, se aplica una dosis de vincristina (VCR) de 1,5 mg/m² y dexametasona (DEX) a 6 mg/m²/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.

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)?

Evidencia: Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de novo. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Sin

embargo, al no encontrarse alguna RS que incluyera los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió realizar puntos de buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

BPC: Candidatos a trasplante en pacientes pediátricos con LLA en la primera remisión completa

En la elaboración de esta BPC, se llevó a cabo una exhaustiva revisión de diversas directrices internacionales y regionales relevantes. Entre las guías evaluadas se incluyeron las más recientes de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2024 (25), así como las directrices europeas AIEOP-BFM 2009 (29) e IC-BFM 2009 (28). También se consideraron guías regionales destacadas, como la GPC de Colombia publicada en 2023 (11) y la del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de 2019 (10).

Esta revisión detallada de protocolos y guías permitió identificar a los grupos de pacientes pediátricos con LLA que presentan indicaciones específicas para el Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). El GEG realizó un análisis comparativo de las indicaciones para el TPH en pacientes con LLA entre las guías internacionales y regionales, logrando unificar los criterios. Como resultado de este análisis, el panel propuso una BPC para establecer los criterios del candidato a trasplante en pacientes pediátricos con LLA en la primera remisión completa. Esta recomendación se adapta a nuestro contexto regional y en la familiaridad de los profesionales de salud con sus criterios, lo que asegura una implementación y adherencia efectivas.

En consecuencia, el GEG consensuó varios criterios clave que deben ser evaluados para determinar la elegibilidad de los pacientes para el TPH en la primera remisión completa. Uno de los principales es la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) positiva, medida por citometría de flujo en el día 33, lo que indica una respuesta incompleta a la terapia inicial y, por tanto, un mayor riesgo de recaída (25, 29, 36, 37). Otro factor importante es la hipodiploidía, definida como menos de 44 cromosomas, que se asocia con un pronóstico desfavorable, lo cual aumenta la probabilidad de requerir un trasplante temprano (28).

Además, los pacientes con LLA-T que presentan una pobre respuesta a la prednisona se consideran en riesgo, ya que esto refleja una resistencia inicial al tratamiento. De manera similar, los pacientes con LLA-B pro-B que también muestran una mala respuesta a la prednisona son candidatos al trasplante, ya que este tipo de respuesta inicial es un indicador clave de la agresividad de la enfermedad. Asimismo, aquellos con leucocitosis superior a 100,000/uL, junto con una respuesta inadecuada a la prednisona, forman parte de un subgrupo de alto riesgo que, según el consenso del GEG, podría beneficiarse de un trasplante temprano para prevenir recaídas (28).

El perfil genético también es un aspecto crucial en la toma de decisiones para el trasplante. Específicamente, la presencia de una mutación en el gen KMT2A (MLL) convierte a estos pacientes en candidatos al TPH (37). De igual manera, los pacientes con cromosoma Filadelfia (Phi) con EMR positiva en el día 100, ya sea por citometría de flujo o PCR BCR-ABL positiva, requieren de TPH (38).

Por último, los pacientes clasificados como de alto riesgo según la guía IC-BFM2009, que además presentan morfología M3 en el día 15, tienen un riesgo elevado por ende tienen la necesidad de un trasplante (28). Aquellos en segunda remisión completa también deben ser considerados candidatos. El GEG consensuó que los centros especializados en trasplantes realicen evaluaciones detalladas para garantizar que los pacientes cumplan con las condiciones necesarias para el procedimiento. Según el consenso del GEG, se considera que la EMR es negativa cuando es inferior al 0.01%,

mientras que valores superiores indican un riesgo elevado, lo que requiere un monitoreo continuo (39-41).

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN TODAY: World Health Organization; 2022 [Available from: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&types=0&sexes=0&cancers=36&group_populations=0&age_end=3&populations=900_903_904_905_908_909_935.
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. The New England journal of medicine. 2015;373(16):1541-52.
3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. The Lancet Oncology. 2017;18(6):719-31.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(2):83-103.
5. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de1 a 21 años (Plan Salvador: 2017- 2021) (R.M. Nº 383-2017/MINSA) / Ministerio de Salud. Lima: Ministerio de Salud; 2017.
6. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. The New England journal of medicine. 2006;354(2):166-78.
7. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet (London, England). 2013;381(9881):1943-55.
8. National Cancer Institute. Cancer in Children and Adolescents: National Institute of Health; 2024 [Available from: https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet#r3.
9. Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (2015).
10. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019.
11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. Guía completa. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.
12. Ministerio de Salud. VERSIÓN COMPLETA de la Guía de Práctica Clínica de Leucemia en menores de 15 años. Santiago de Chile: Ministerio de Salud de Gobierno de Chile; 2023.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
15. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
16. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.
17. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a

recommendation's direction and strength. Journal of Clinical Epidemiology. 2013;66(7):726-35.
18. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. Marcos GRADE de la evidencia a la decisión (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 2: Guías de práctica clínica. Gaceta Sanitaria. 2018;32(2).
19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. Journal of Clinical Epidemiology. 2013;66(7):719-25.
20. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. Journal of Clinical Epidemiology. 2013;66(2):151-7.
21. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Parkinson ZS, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. BMJ Evidence-Based Medicine. 2022.
22. National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: National Comprehensive Cancer Network; 2024.
23. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. Lancet (London, England). 2007;369(9556):123-31.
24. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(19):3499-511.
25. Campbell M. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia: ALL IC-BFM 2009; 2009.
26. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leukemia. 2011;25(8):1232-8.
27. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(20):2380-8.
28. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood. 2016;127(17):2101-12.
29. Hardy KK, Embry L, Kairalla JA, Helian S, Devidas M, Armstrong D, et al. Neurocognitive Functioning of Children Treated for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia Randomly Assigned to Different Methotrexate and Corticosteroid Treatment Strategies: A Report From the Children's Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(23):2700-7.
30. Waber DP, McCabe M, Sebree M, Forbes PW, Adams H, Alyman C, et al. Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute All Consortium Protocol 00-01. Pediatric blood & cancer. 2013;60(11):1785-91.
31. Van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(9):Cd006647.
32. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. British journal of haematology. 2009;145(3):376-88.

33. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, et al. Impact of Intrathecal Triple Therapy Versus Intrathecal Methotrexate on Disease-Free Survival for High-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(23):2628-38.
34. Guolla L, Breitbart S, Foroutan F, Thabane L, Loh ML, Teachey DT, et al. Impact of vincristine-steroid pulses during maintenance for B-cell pediatric ALL: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2023;141(24):2944-54.
35. Eden T, Pieters R, Richards S. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. British journal of haematology. 2010;149(5):722-33.
36. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone marrow transplantation. 2022;57(8):1217-39.
37. Zhang XH, Chen J, Han MZ, Huang H, Jiang EL, Jiang M, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update. Journal of hematology & oncology. 2021;14(1):145.
38. Vettenranta K, Dobšinská V, Kertész G, Svec P, Buechner J, Schultz KR. What Is the Role of HSCT in Philadelphia-Chromosome-Positive and Philadelphia-Chromosome-Like ALL in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era? Frontiers in pediatrics. 2021;9:807002.
39. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood. 2008;111(12):5477-85.
40. Van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 2015;125(26):3996-4009.
41. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Lancet (London, England). 1998;352(9142):1731-8.