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 Extensa

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 II
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 Extensa. 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 RECOMEDACIONES 9
I.1 Listado de preguntas y recomendaciones de la GPC 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 GPC 19
III.2 Declaración de conflictos de interés y derechos de autor 20
III.3 Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces 20
III.4 Búsqueda de GPC previas 21
III.5 Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO 22
i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC 22
ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos 22
iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta 23
III.6 Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia 23
i. Evaluación de riesgo de sesgo 23
ii. Evaluación de la certeza de la evidencia 24
III.7 Formulación de las recomendaciones, consideraciones adicionales y BPC 24
III.8 Validación de la Guía de Práctica Clínica 26
III.9 Revisión externa al GEG 27
IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES 27
IV.1 Pregunta 1. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿qué estratificación de riesgo se debería usar? 27
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? 29

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? 32

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? 49

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? 59

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? 73

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)? 93

V. PLAN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 96

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 97

VII. ANEXOS 102

VII.1 Anexo Nº 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica 102

VII.2 Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica 104

VII.3 Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios 135

VII.4 Anexo N° 4: Estimación de uso de recursos 154

VII.5 Anexo N° 5: Prioridades de investigación 162

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

I. LISTA DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y RECOMEDACIONES

I.1 Listado de preguntas y recomendaciones de la GPC

<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:
Riesgo Estándar (RE)*:
• 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.
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, 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.
(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
M3: ≥ 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
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. <u>Consideraciones adicionales</u>: • 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. <u>Consideraciones adicionales</u>: • 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. <u>Consideraciones adicionales</u>:	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 (⊕◯◯◯)

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
<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 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.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Muy Baja (⊕◯◯◯)
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)?		
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: **Enfermedad mínima residual**	BPC	No aplica

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
EMR negativo < 0.01 % blastos patológicos **EMR positivo** > 0.01 % blastos patológicos Los candidatos a trasplante serán evaluados por los centros especializados en trasplantes para decidir si tienen las condiciones necesarias para recibir el trasplante.		

‡ 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?

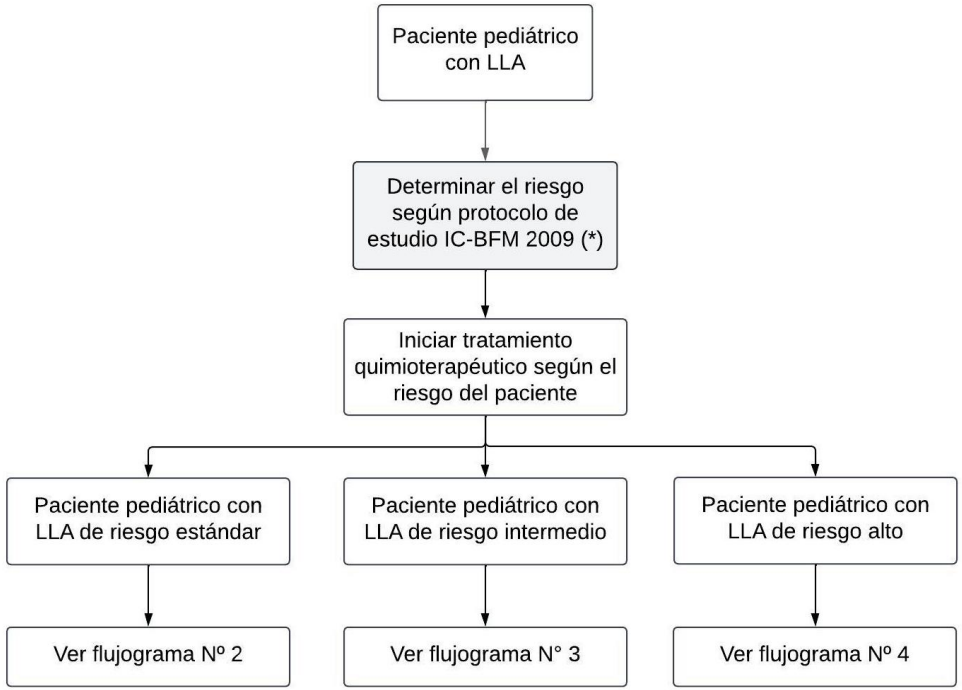
Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios 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):**

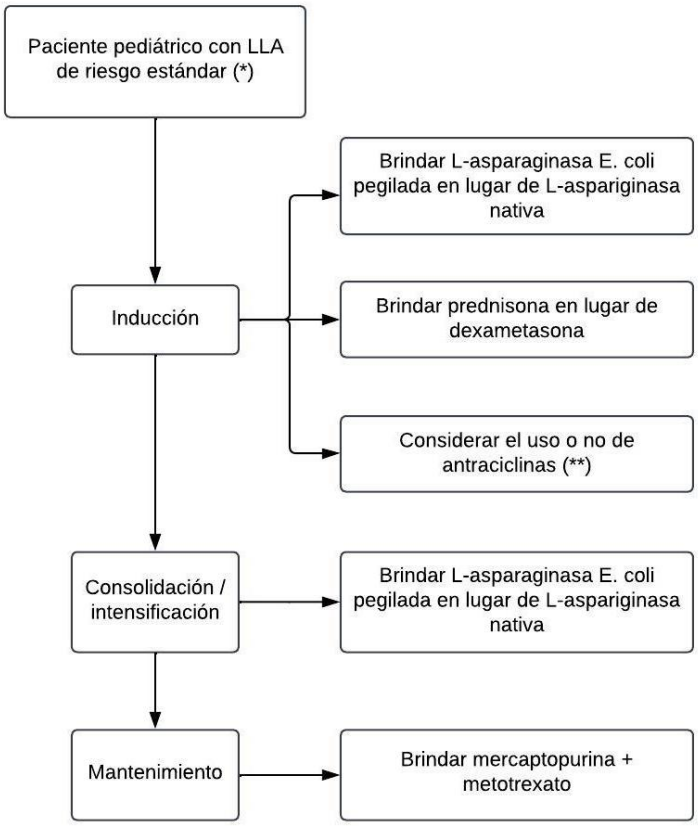
· RI y, si está disponible, FCM-EMR > 10 % o estado de médula M3 el día 15
· RE si está disponible EMR-CMF > 10 %
· SP: ≥ 1000 blastos/µL en el día 8
· Estado de médula M2 o M3 el día 33
· Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]
· Hipodiploidía ≤ 44 cromosomas

**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

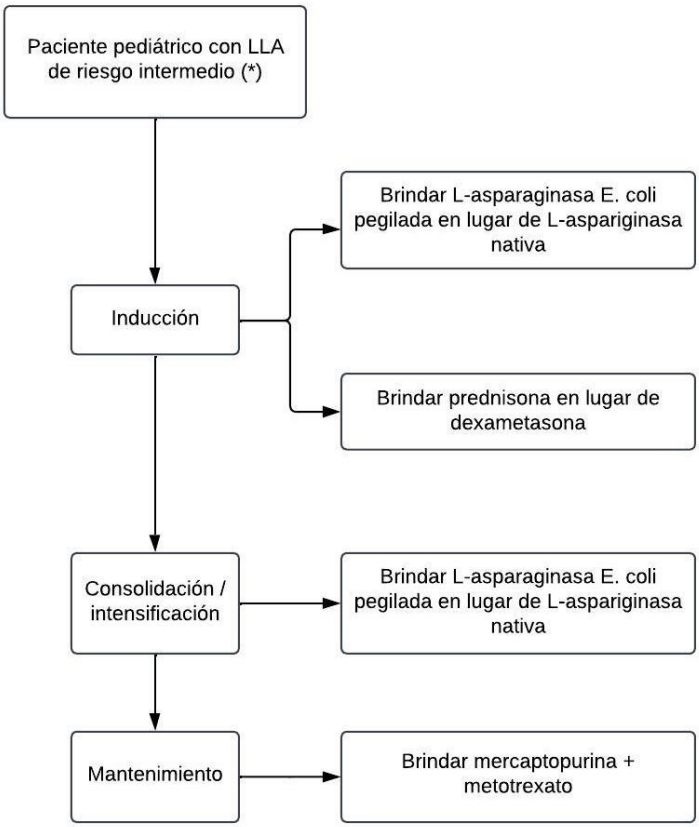


(*) Las recomendaciones brindadas en este flujograma deben ser añadidas al tratamiento quimioterapéutico e intratecal habitual

(**) 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

(***) **Candidatos a trasplante en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en primera remisión completa** ·

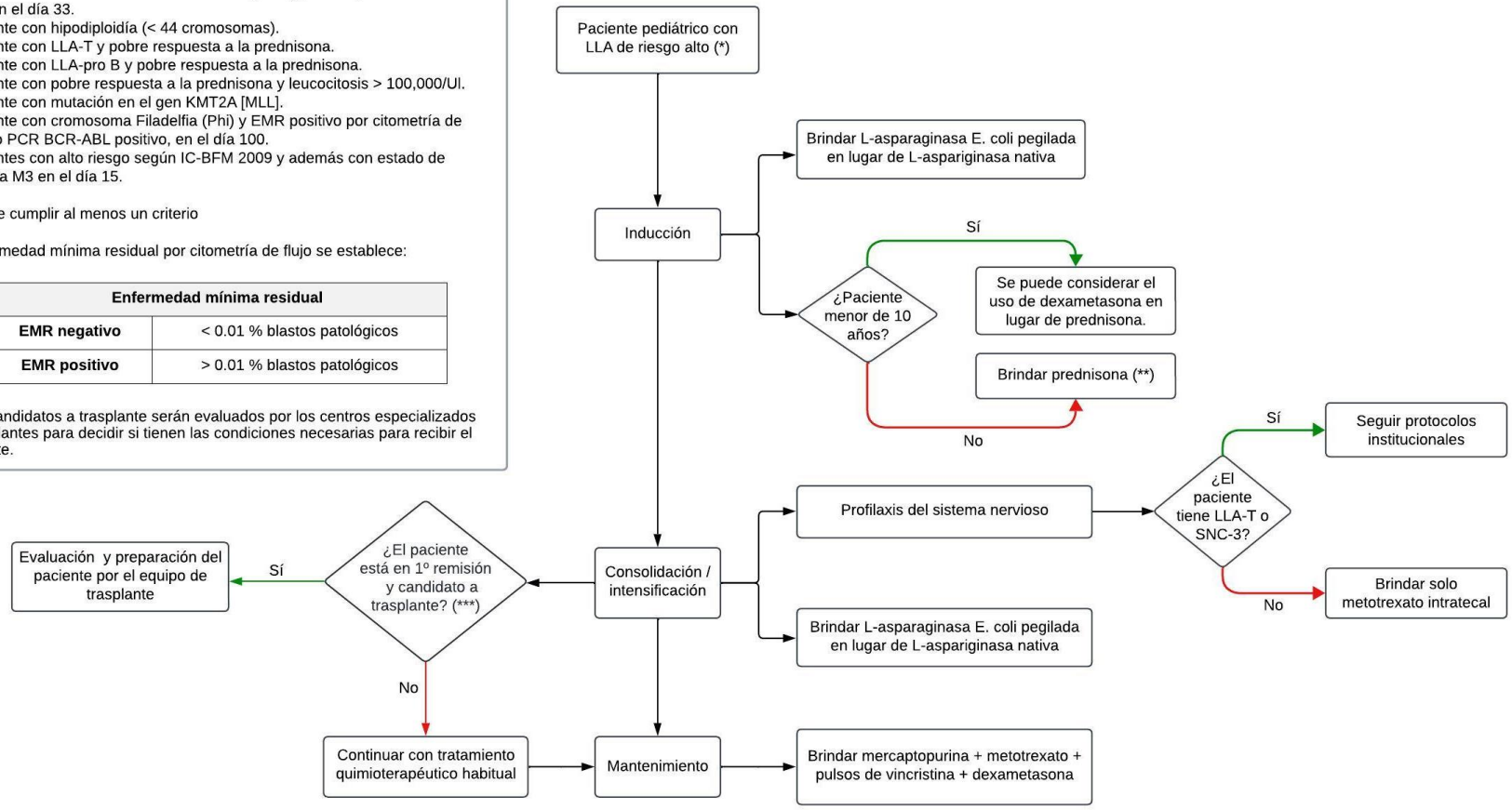
- Paciente con enfermedad mínima residual (EMR) positivo por citometría de flujo en el día 33.
- Paciente con hipodiploidía (< 44 cromosomas).
- Paciente con LLA-T y pobre respuesta a la prednisona.
- Paciente con LLA-pro B y pobre respuesta a la prednisona.
- Paciente con pobre respuesta a la prednisona y leucocitosis > 100,000/Ul.
- Paciente con mutación en el gen KMT2A [MLL].
- Paciente con cromosoma Filadelfia (Phi) y EMR positivo por citometría de flujo, o PCR BCR-ABL positivo, en el día 100.
- Pacientes con alto riesgo según IC-BFM 2009 y además con estado de médula M3 en el día 15.

*Se debe cumplir al menos un criterio

La enfermedad mínima residual por citometría de flujo se establece:

Enfermedad mínima residual	
EMR negativo	< 0.01 % blastos patológicos
EMR positivo	> 0.01 % blastos patológicos

****** Los candidatos a trasplante serán evaluados por los centros especializados en trasplantes para decidir si tienen las condiciones necesarias para recibir el trasplante.



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

(**) El uso de dexametasona se puede considerar en pacientes con LLA de linaje T, que hayan tenido buena respuesta a prednisona.

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 malignos 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 L-asparaginasa E. coli pegilada.

Esta guía fue realizada por el Centro de Evaluación de Tecnologías 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, que realicen tratamiento de LLA en población pediátrica. 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 a estandarizar

Nombre: Leucemia linfoblástica aguda

Código CIE-10: C91.0

III. MÉTODOS

III.1 Conformación del grupo elaborador de la GPC

El Grupo Elaborador de la GPC (GEG) estuvo conformado por profesionales de salud con experticia en el manejo de la condición de salud abordada en la GPC y con conocimiento directo del ámbito sanitario donde se pretende implementar, quienes fueron designados por la Dirección de Prevención y Control de Cáncer del Ministerio de Salud. Los expertos temáticos estuvieron a cargo de definir el alcance y objetivo de la GPC, formulación de las preguntas clínicas y graduación de los desenlaces, evaluación e interpretación de la evidencia identificada, así como de brindar aportes relevantes acerca de la misma, formular las recomendaciones y participar en la redacción de la GPC.

Así mismo, se convocó a metodólogos del Centro de Evaluación de Tecnología en Salud (CETS) con experiencia en la metodología de elaboración de GPC quienes integraron el equipo metodológico para el ajuste de las preguntas clínicas, la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia identificada, soporte metodológico a los expertos temáticos para la formulación de las

recomendaciones y redacción de la versión extensa anexos metodológicos y versión corta de la GPC.

Para la planificación y gestión del proceso de elaboración de la guía, se convocó a un profesional de salud, especialista en gestión en salud y con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica.

III.2 Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del grupo elaborador, así como los revisores de la GPC, efectuaron una declaración de intereses previo a su participación en el desarrollo de la GPC, la cual pudo ser actualizada en caso surgieran nuevos intereses no informados en la declaración inicial. Se empleó un formulario estándar adaptado del modelo incluido en el Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica aprobado por el Ministerio de Salud con Resolución Ministerial N° 414-2015 (9), que incluye la declaración de intereses económicos personales, intereses económicos no personales, e intereses no económicos personales.

Todos los intereses declarados fueron evaluados por el equipo metodológico y por el CETS, con el fin de establecer la participación plena, si se consideró que los intereses declarados no afectaban la independencia de las decisiones y actividades de la persona en el desarrollo de la GPC; y en caso de identificar un potencial conflicto de interés, se decidió la participación condicionada (ej. participación con voz pero no voto, o censura en los diálogos deliberativos que involucren decisiones que pudieran colisionar con el conflicto identificado), o la exclusión definitiva del participante en las etapas de desarrollo de la GPC.

Todos los integrantes del grupo elaborador, así como las profesionales que participaron en la revisión de la GPC declararon no tener conflictos de interés en relación con los aspectos abordados en esta guía.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC al Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS).

III.3 Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (outcomes) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

III.4 Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica relacionadas a cáncer de mama en buscadores o repositorios como: la Base Internacional de Guías GRADE (BIGG), *Guidelines International Network: G-I-N Library* ; así como, en los sitios web de los principales organismos elaboradores de GPC como: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de Reino Unido, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia y Guías Clínicas AUGE del Ministerio de Salud de Chile, entre otros.

La búsqueda se efectuó el 17 de mayo de 2024 y se utilizaron los siguientes términos: “leucemia", "leukemia", "pediatric", "pediatrico", "niños", "guías de práctica clínica", “guideline”.

Posteriormente se revisaron las guías obtenidas a través de la búsqueda sistemática a fin de identificar aquellas que cumplían con los siguientes criterios:

- Año de publicación no mayor a 5 años.
- Coincide con el tema de la guía en desarrollo.
- Población objetivo similar a la guía en desarrollo.
- Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos.
- Es replicable la búsqueda de evidencia primaria, contiene estrategias de búsqueda.
- Se da información sobre la conformación del grupo de autores.
- Se describe el proceso de desarrollo de la guía.
- Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada.

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)

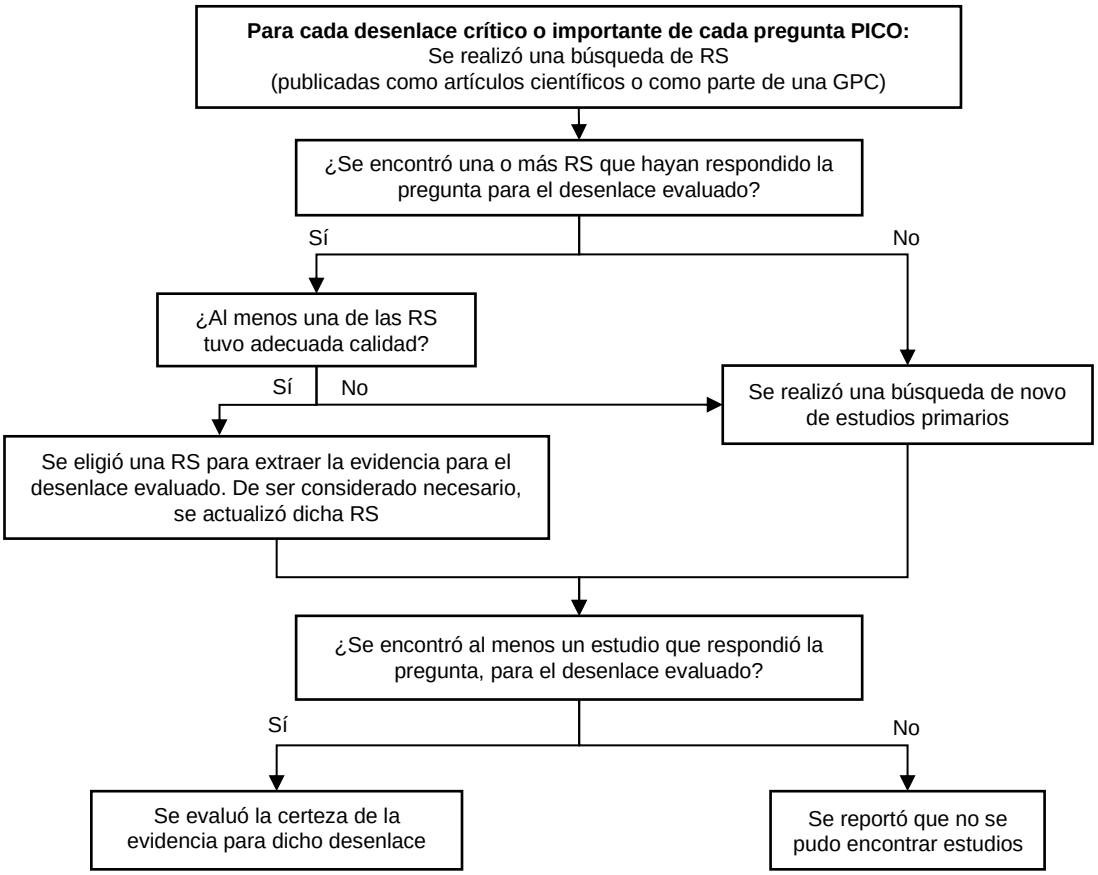
Los resultados de la búsqueda y selección de las GPC se encuentran disponibles en el **Anexo Nº 1**.

III.5 Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de *novo*.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo ***IV-4 (búsqueda de GPC previas)***.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como

artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (13), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

III.6 Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. (14)

- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa. (15)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2. (16)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (17). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas *de Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

III.7 Formulación de las recomendaciones, consideraciones adicionales y BPC

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo comparador fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología Evidence to Decision (EtD) (17, 18) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los outcomes por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación. (19)

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

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**"

Finalmente, 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 Validación de la Guía de Práctica Clínica

- **Ajuste Técnico con expertos clínicos**

  Los asistentes a esta reunión de validación con expertos clínicos se exponen a continuación:

  - Adriana Janet Bustinza Alvarez
    - Médico especialista en Hematología
    - Hospital Nacional Edgardo Reblagiati Martins
  - Carmen Carolina Tokomura Tokomura
    - Médico especialista en Hematología
    - Hospital Nacional Cayetano Heredia
  - José Aparicio Hernandez Briceño
    - Médico especialista en Oncología Pediátrica
    - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
  - Antonio Eduardo Wachtel Aptowitzer
    - Médico especialista en Oncología Pediátrica
    - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

- **Ajuste Técnico con gestores**

  Los asistentes a esta reunión de validación gestores se exponen a continuación:

  - Jessy Lu Chang Chang
    - Obstetra
    - Dirección de Prevención y Control de Cáncer
  - Margot Blas Aedo
    - Médico especialista en Oncología Médica
    - Gerencia Central de Prestaciones de Salud
  - Carlos Alexander Alva Diaz

- Médico especialista en Neurología
- Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

III.9 Revisión externa al GEG

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisores clínicos**
  - 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

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

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

Introducción

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 2013-2019 (8). Este progreso ha sido posible, en gran medida, a la implementación de estrategias de tratamiento basadas en la estratificación del riesgo, que permiten adaptar las terapias a las características individuales de los pacientes (22).

La estratificación del riesgo en LLA pediátrica es un proceso complejo que implica la consideración de factores como la respuesta al tratamiento inicial, las características genéticas y moleculares de la leucemia, y las condiciones clínicas del paciente (23). Estos esquemas tienen como objetivo maximizar la efectividad terapéutica mientras se minimizan las toxicidades a largo plazo (24).

La necesidad de un enfoque personalizado en el tratamiento de la LLA pediátrica ha impulsado el desarrollo y la continua refinación de los esquemas de estratificación de riesgo (24). A pesar de los avances, aún existe una falta de consenso sobre el esquema de estratificación ideal en diferentes contextos. En consecuencia, el GEG ha priorizado esta pregunta para consensuar en los criterios que se deben tomar en cuenta para la estratificación de riesgo en nuestro contexto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
1	Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda	Protocolos de estratificación de riesgo	Críticos: • Sobrevida global • Recaída

			• Eventos adversos serios Importantes: • Sobrevida libre de eventos • Remisión completa

Búsqueda de RS

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda *de novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales **(Anexo N° 2)**. Sin embargo, al no encontrarse alguna RS ni estudios primarios que incluyeran los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió formular una buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
Evidencia: En el desarrollo de esta guía de práctica clínica (GPC), se revisaron exhaustivamente las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2024 (25), así como las guías regionales, incluyendo la GPC de Colombia de 2023 (11) y la GPC del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de 2019 (10). Estas revisiones identificaron cinco grupos de estudio con propuestas de estratificación de riesgo para la leucemia linfoblástica aguda (LLA): el St. Jude Consortium, el Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium, el Children's Oncology Group (COG), y dos del grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), uno en colaboración con The Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) y otro del consorcio internacional IC-BFM. El panel evaluó la eficacia de estos protocolos, concluyendo que todos presentaban porcentajes similares de supervivencia y recaída, según lo respaldado por la revisión de Hunger et al. (2015) (2) y las publicaciones recientes de AIEOP-BFM 2009 (26) e IC-BFM 2009 (27). La revisión de Hunger et al. (2015) (2) analizó ocho grupos de estudio, encontrando que los porcentajes de supervivencia oscilaban entre 86% y 93%. Entre 2000 y 2006, los estudios del COG y AIEOP-BFM incluyeron la mayor cantidad de participantes (6994 y 4480 respectivamente), alcanzando tasas de supervivencia global de 91.3% y 91.1%. Publicaciones recientes de	En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA, clasificar el riesgo (ß) siguiendo los criterios del protocolo del estudio IC-BFM 2009: **Riesgo Estándar (RE)*:** • 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. **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, 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. (ß) Ningún paciente bajará de categoría.

AIEOP-BFM 2009 (26) e IC-BFM 2009 (27), con 6136 y 6362 participantes respectivamente, corroboran estos resultados. Es crucial señalar que, aunque el grupo AIEOP-BFM presentó una propuesta en 2017, esta no fue considerada debido a la falta de resultados finales de supervivencia y recaída.

El estudio IC-BFM 2009 (28) incluyó a 13 países, entre ellos Argentina, Cuba, Chile y Uruguay. Dado el contexto particular de los países incluidos, los investigadores decidieron usar solo citometría de flujo (CMF) para la medición de enfermedad mínima residual (EMR), en contraste con el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el estudio AIEOP-BFM 2009 (29), debido a la inviabilidad de esta técnica en todos los centros de los países participantes.

El panel priorizó el protocolo de estratificación del estudio IC-BFM 2009 (28) debido a su amplio número de participantes y su inclusión de países de la región, además de presentar tasas de supervivencia y recaída comparables a otros protocolos. Este estudio adaptó la estratificación de riesgo a contextos similares al nuestro, donde la implementación de PCR no es factible en todas las IPRESS. Adicionalmente, los profesionales de salud peruanos están familiarizados con los criterios de esta estratificación de riesgo, lo que facilita su implementación y adherencia.

En consecuencia, el panel de trabajo emitió una BPC a favor de seguir los lineamientos del protocolo del estudio IC-BFM 2009 (28) para la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda. Esta recomendación está fundamentada en la adaptabilidad del protocolo a nuestro contexto regional y la familiaridad de los profesionales de salud con sus criterios, asegurando una implementación y adherencia efectivas.

Definición de estado de médula ósea (MO)	Estratificación EMR según citometría de flujo
M1: < 5 % de blastos en MO	**RE:** < 0.1 % en el día 15
M2: ≥ 5 a < 25 % de blastos en MO	**RI:** > 0.1 a < 10 % en el día 15
M3: ≥ 25 % de blastos en MO	**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

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?

Introducción

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se basa en protocolos de quimioterapia que incluyen diversos agentes farmacológicos, como corticoides,

antraciclinas, alcaloides de la vinca, antimetabolitos y enzimas, entre ellas la asparaginasa, que se emplea principalmente en las fases de inducción e intensificación (30).

En los últimos años, la asparaginasa pegilada (ASP-PEG) se ha convertido en una opción recomendada sobre la asparaginasa nativa debido a su perfil farmacocinético más favorable (31). La asparaginasa pegilada tiene la ventaja de requerir una administración menos frecuente (gracias a su vida media prolongada) y utiliza una vía de administración intravenosa, que genera menos ansiedad. En contraste, la asparaginasa nativa presenta una alta inmunogenicidad que puede provocar reacciones de hipersensibilidad, y por su corta vida media requiere administraciones más frecuentes, lo que podría afectar la conveniencia y adherencia al tratamiento (31, 32).

Aunque la asparaginasa es un pilar en el tratamiento de la LLA pediátrica, la necesidad de mejorar su perfil de seguridad y eficacia ha impulsado el desarrollo de nuevas formulaciones y estrategias terapéuticas (33). No obstante, aún persiste el debate sobre su uso en primera línea frente a la asparaginasa nativa. En consecuencia, el GEG ha priorizado la evaluación de esta pregunta para consensuar en el manejo de primera línea de la LLA en nuestro contexto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
2	Pacientes pediátricos con LLA	L-asparaginasa E. coli pegilada/ L-asparaginasa nativa	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Remisión completa • Calidad de vida Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad • Hipersensibilidad

Búsqueda de RS

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. A continuación, se resume las características de la ETS-MC publicado (34):

ETS - MC	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces evaluados
ETS-EMC N° 20-2024	Noviembre 2024	1 RS 1 ECA	• Sobrevida global • Calidad de vida • Tasa de recaída • Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5 • Eventos adversos serios

			• Remisión • Eventos adversos grado 3 y 4

Conclusiones de la ETS-EMC N° 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. Así mismo, 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 asparaginasa 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 de 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 aspariganasa nativa significarían costos y ahorros mínimos.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.

Recomendaciones y consideraciones

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciaron tratamiento con un esquema quimioterápico, la magnitud de los beneficios y daños asociados al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, en comparación con la L-asparaginasa E. coli nativa, fue desconocida. Por lo tanto, no se pudo determinar el balance de los efectos. No obstante, el grupo de trabajo consideró que el uso de L-asparaginasa E.coli pegilada podría mejorar la equidad en salud (ya que, la frecuencia de administración fue menor que la L-asparaginasa E. coli nativa) (ETS-EMC N° 20-2024)‡.	En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se recomienda el uso de la L-asparaginasa E. coli pegilada. **Recomendación de uso a favor** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯ ‡ 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".*

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?

Introducción

La dexametasona y la prednisona son glucocorticoides comúnmente utilizados en el tratamiento de diversas condiciones inflamatorias y malignas, como la LLA. Ambos fármacos actúan a través de mecanismos antiinflamatorios e inmunosupresores, aunque difieren en varios aspectos clínicos clave (35).

La dexametasona se caracteriza por una vida media más prolongada y una mayor capacidad de penetración en el sistema nervioso central (SNC), lo que la convierte en una opción preferida en situaciones de riesgo alto. Por otro lado, la prednisona tiene un perfil de seguridad más favorable en ciertos grupos etarios, con una menor incidencia de efectos adversos severos, como osteonecrosis y miopatía (36, 37).

La relevancia de evaluar las diferencias entre estos fármacos surge de la necesidad de individualizar los tratamientos para optimizar los resultados clínicos y minimizar las complicaciones. Entender sus perfiles de eficacia y seguridad en diferentes poblaciones es crucial para guiar la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en el manejo de pacientes con LLA u otras enfermedades hematológicas de riesgo alto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
3	Pacientes pediátricos con LLA en fase de inducción	Dexametasona/ Prednisona	Críticos: • Mortalidad • Recaída • Muerte durante la inducción • Osteonecrosis • Sepsis Importantes: • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de médula ósea • Tasa de recaída testicular • Tasa de eventos • Función cognitiva

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda *de novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. (**Anexo Nº 2**). En esta búsqueda se encontró una RS: Teuffel et al, 2011 (36).

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Teuffel 2011	12/16	Septiembre 2010	• Mortalidad (3 ECA) • Tasa de evento (5 ECA) • Recaída del sistema nervioso central (6 ECA) • Recaída de médula (6 ECA) • Recaída testicular (2 ECA)

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

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel et al, 2011 (36). En esta búsqueda, se encontraron cuatro (04) ECA: Moricke et al 2016 (38), Larsen et al 2016 (37), Hardy et al 2017 (39), y Waber et al 2013 (40).

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Moricke 2016	• Muerte durante inducción • Eventos adversos potencialmente mortales • Recaída • Recaída del Sistema Nervioso Central • Recaída de la médula ósea • Recaída testicular • Osteonecrosis
Larsen 2016	• Muerte durante inducción • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de la médula ósea • Recaída testicular • Tasa de eventos
Hardy 2017	• Función cognitiva (coeficiente intelectual, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo)
Waber 2013	• Función cognitiva (vocabulario y razonamiento)

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

Evidencia por cada desenlace

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
  - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
  - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
    - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes con primer diagnóstico de LLA de bajo, estándar y alto riesgo.
    - **La intervención** fue dexametasona, la dosis de los estudios incluidos oscilaba de 6 a 10 mg/m^2 diario, dividido en dos o tres tomas durante el periodo de inducción.
    - El **comparador** fue prednisona, la dosis de los estudios incluidos oscilaba de 40 a 60 mg/m2 diario en una sola toma durante el periodo de inducción.
    - El **desenlace** de mortalidad fue definido como el número de defunciones durante el tiempo de observación de cada estudio.

- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontraron dos ECA que describían el desenlace de interés: Larsen (2016) y (Moricke 2016). Puesto que los resultados de ambos ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).

- Recaída
  - Para este desenlace se contó solo con el ECA de Moricke (2016)
  - Para este desenlace, la ECA de Moricke (2016) se tuvieron las siguientes características
    - La **población** estuvo conformada por niños y adolescentes de 1 a 17 años diagnosticados con LLA.
    - La **intervención** fue dexametasona 10 mg/m^2 por día durante 21 días, con una disminución escalada por 9 días adicionales
    - El **comparador** fue prednisona 60mg/m^2/día por 21 días, con una disminución escalada por 9 días adicionales.
    - El **desenlace** de recaída se definió como la recurrencia de linfoblastos mayor o igual al 25% en la médula ósea o infiltrado leucémico localizado en cualquier sitio.

- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace

- Tasa de recaída del sistema nervioso central
  - Para este desenlace se contó con una RS de Teuffel (2011) y dos ECA: Larsen (2016) y Moricke (2016).
  - Se decidió presentar los resultados de las tres fuentes identificados, ya que los ECA encontrados en la búsqueda de actualización corresponden a datos de seguimientos de estudios previamente incluidos en la RS. No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
    - **La población** del estudio de Teuffel (2011) incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento. El ECA de Larsen et al. incluyó a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/µL, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke et al. reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
    - **La intervención** evaluada consistió en la administración de dexametasona, con un rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m^2. En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA incluidos. Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días, mientras que en el estudio de Moricke (2016) se prescribió durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.

- **El comparador** evaluado consistió en la administración de prednisona, con un rango de la dosis que oscilaba entre de 40 a 60 mg/m^2. En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA incluidos. ECA de Larsen (2016) la prednisona se administró durante 28 días, mientras que en el estudio de Moricke (2016) se prescribió durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
- **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió en la RS de Teuffel (2011) y en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Larsen (2016) como la aparición de un nuevo cáncer en el SNC o en sitios extramedulares. En el ECA de Moricke (2016), el desenlace se estableció como la recurrencia de linfoblastos en un porcentaje igual o superior al 25% en el SNC.

- Tasa de recaída de médula ósea
  - Para este desenlace se contó con una RS y 2 ECA: Teuffel (2011), Larsen (2016) y Moricke (2016).
  - Se decidió presentar los resultados de las tres fuentes identificados, ya que los ECA encontrados en nuestra búsqueda corresponden a actualizaciones de estudios previamente incluidos en la RS. No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
    - **La población** del estudio de Teuffel (2011) incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento. El ECA de Larsen (2016) incluyó a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/µL, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke (2016) reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
    - **La intervención** evaluada fue la administración de dexametasona, el rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m^2. En la RS de Teuffel (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA. Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
    - **El comparador** evaluado fue la administración de prednisona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 40 a 60 mg/m^2. En la RS de Teuffel et al. (2011) la duración de la administración del fármaco varió entre los ECA. Larsen et al. (2016) la prednisona se administró durante 28 días. En contraste, Moricke et al. (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
    - **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió en la revisión sistemática (RS) de Teuffel et al. (2011) y en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Larsen et al. (2016) como la aparición de un nuevo cáncer en la médula ósea. En el ECA de Moricke et al. (2016),

el desenlace se estableció como la recurrencia de linfoblastos en un porcentaje igual o superior al 25% en médula ósea.

- Tasa de recaída testicular
  - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
  - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
    - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes con primer diagnóstico de LLA que abarca pacientes de bajo riesgo, riesgo estándar y alto riesgo; y con diferentes etapas de tratamiento.
    - **La intervención** fue dexametasona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 6 a 10 mg/m^2
    - **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis de los estudios incluidos fue de 40 a 60 mg/m^2
    - **El desenlace** de tasa de recaída del sistema nervioso central se definió como la aparición de un nuevo cáncer en testículo.

    Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontraron dos ECA que describían el desenlace de interés: Larsen (2016) y Moricke (2016). Puesto que los resultados de ambos ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).

- Tasa de eventos
  - Para este desenlace se contó con una RS Teuffel (2011).
  - Para este desenlace, la ECA de RS Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
    - **La población** incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de LLA, abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento.
    - **La intervención** fue dexametasona, el rango de la dosis oscilaba entre 6 a 10 mg/m^2
    - **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis oscilaba entre 40 a 60 mg/m^2
    - **El desenlace** se define como muerte por cualquier causa, segunda malignidad, refractariedad o recaída por leucemia.
  - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontró un ECA que describía el desenlace de interés: Larsen (2016). Puesto que los resultados de dicho ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).

- Remisión
  - Ninguno de los estudios reportó este desenlace.

- Muerte durante la inducción
    - Para este desenlace se contó con dos ECA: Moricke (2016) y Larsen (2016). No se realizó un metaanálisis de los dos ECA encontrados debido a la heterogeneidad entre los protocolos de tratamiento, el tiempo de seguimiento y el tipo de riesgo de los pacientes.
        - **La población** para el ECA de Larsen et al. incluyeron a niños de entre 1 y 9 años con LLA tipo B y recuento de glóbulos blancos superior a 50,000 células/µL, así como a pacientes de entre 10 y 30 años con LLA tipo B, independientemente del recuento de glóbulos blancos. Por su parte, el ECA de Moricke et al. reclutó a pacientes de entre 1 y 17 años con diagnóstico de LLA.
        - **La intervención** fue dexametasona 10 mg/m^2 del día 1 al 14. En el ECA de Larsen (2016) la dexametasona se administró durante 14 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
        - **El comparador** fue prednisona 60mg/m^2/del día 1 al 28. En el ECA de Larsen (2016) la prednisona se administró durante 28 días. En contraste, Moricke (2016) lo prescribieron durante 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 09 días.
        - **El desenlace** se define como la muerte del paciente durante la terapia de inducción.
- Eventos adversos potencialmente mortales
    - Para este desenlace se contó solo con un ECA de Moricke (2016).
    - Para este desenlace, la ECA de Moricke (2016) tuvo las siguientes características:
        - **La población** estuvo conformada por niños y adolescentes de 1 a 17 años diagnosticados con LLA.
        - **El escenario clínico** fueron pacientes pediátricos con LLA en hospitalización.
        - **La intervención** fue dexametasona 10 mg/m^2 por 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
        - **El comparador** fue prednisona 60mg/m^2/día por 21 días, seguido de una reducción gradual de la dosis durante un periodo adicional de 9 días.
        - **El desenlace** consideró a un evento adverso potencialmente mortal si su aparición colocaba al paciente en un riesgo inmediato de muerte.
- Osteonecrosis
    - Para este desenlace se contó con una RS: Teuffel (2011).
    - Para este desenlace, la ECA de Teuffel (2011) tuvo las siguientes características:
        - **La población** incluyó a niños y adolescentes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), abarcando grupos de bajo, estándar y alto riesgo, y en distintas fases de tratamiento.

- **La intervención** fue la administración de dexametasona, el rango de la dosis que oscilaba entre 6 a 10 mg/m^2. La duración de la administración del fármaco varió entre los ECA.
- **El comparador** fue prednisona, el rango de la dosis oscilaba entre 40 a 60 mg/m^2. La duración de la administración del fármaco varió entre los ECA.
- **El desenlace** de osteonecrosis se define como la afección por la que existe una pérdida de flujo de sangre hacia los tejidos óseos.

- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Teuffel (2011) durante junio del 2024. En dicha búsqueda se encontró un ECA que describía el desenlace de interés: Moricke (2016). Puesto que los resultados de dicho ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió considerar solo el MA de la RS de Teuffel (2011).

- Función cognitiva
  - Para este desenlace se contó con dos ECA: Hardy (2017) y Waber (2016).
  - Para este desenlace, los ECA de Hardy (2017) y Waber (2016) tuvo las siguientes características:
    - La **población** para el estudio de Hardy (2017), se incluyeron pacientes diagnosticados con LLA de entre 1 a 18 años, quienes fueron aleatorizaron a partir del protocolo principal (COG AALL0232). Por otro lado, en el ECA de Waber (2016) se evaluaron niños y adolescentes de entre 1 a 18 años con nuevo diagnóstico de LLA, excluyendo LLA – Cel B maduras.
    - La **intervención** en el ECA de Hardy (2017) consistió en la administración de dexametasona 10mg/m^2 durante 14 días. Por su parte, en el ECA Waber (2016) para pacientes de riesgo estándar, se prescribieron 6 mg/m2/día en pulsos de 5 días consecutivos, cada tres semanas, desde la semana 7 hasta completar el tratamiento. Para los pacientes de alto riesgo, la dosis administrada fue de 18 mg/m^2/día durante 30 semanas durante la fase de intensificación, seguida por la misma dosis que los pacientes de riesgo estándar en las fases posteriores.
    - **El comparador** en el ECA de Hardy (2017) se utilizó prednisona a una dosis de 60mg/m^2 durante 28 días. En el ECA Waber (2016) para los pacientes de riesgo estándar, se administró prednisona 40 mg/m^2/día en pulsos de 5 días consecutivos, cada tres semanas, a partir de la semana 7 y hasta completar el tratamiento. Para los pacientes de alto riesgo, la dosis administrada fue de 120 mg/m2/día durante 30 semanas en la fase de intensificación, seguida por la misma dosis que los pacientes de riesgo estándar en las fases posteriores.
    - **El desenlace** de función cognitiva para Hardy (2017) se incluyó las dimensiones de coeficiente intelectual, velocidad de procesamiento y trabajo de memoria. Waber incluyeron las dimensiones de vocabulario y razonamiento.

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

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción
Intervención: Dexametasona
Comparador: Prednisona
Autor: Jorge Silva Fiestas
Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad*:** RS de Teuffel, 2011(36)
- ***Tasa de recaída*:** ECA de Moriecke 2016 (38)
- ***Tasa de recaída del sistema nervioso central*:** RS de Teuffel (36), 2011; ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38)
- ***Tasa de recaída de médula ósea*:** RS de Teuffel (36), 2011; ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38)
- ***Tasa de recaída testicular*:** RS de Teuffel (36)
- ***Muerte durante inducción*:** ECA de Larsen (37), 2016; ECA de Moricke, 2016 (38)
- ***Eventos adversos potencialmente mortales*:** ECA de Moricke, 2016 (38)
- ***Osteonecrosis*:** RS de Teuffel, 2011 (36); ECA de Moricke, 2016 (38)
- ***Sepsis*:** RS de Teuffel, 2011(36)
- ***Tasa de eventos*:** RS de Teuffel, 2011 (36)
- ***Función cognitiva*:** ECA de Hardy, 2017 (39); ECA de Waber, 2013 (40)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Dexametasona	Comparación: Prednisona	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación
BENEFICIOS								
Mortalidad (4,9 – 10 años)	CRÍTICO	3 ECA (n=3156)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	**RR: 0,91** (0,76 a 1,09)	**11 menos por 1000** * (de 30 menos a 11 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [a]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos la mortalidad
Tasa de recaída (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3720)	229/1853 (12,4%)	323/1867 (17,3%)	**HR: 0,70** (0,59 a 0,83)	**48 menos por 1000** (de 67 menos a 27 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de Prednisona, podría ser que evitemos 48 recaídas de cualquier tipo (**IC 95%: -67 a -27)**
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Tasa de recaída del sistema nervioso central (4,3 a 10 años)	IMPORTANTE	6 ECA (n=8873)	147/4407 (3,3%)	286/4466 (6,4%)	**RR: 0,53** (0,44 a 0,65)	**30 menos por 1000** (de 36 menos a 22 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [c,d]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de Prednisona, podría ser que evitemos 30 recaídas del sistema nervioso central (**IC 95%: -36 a -22)**

Tasa de recaída del sistema nervioso central (2 – 3 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=2914)	27/1062 (2,5%)	39/1852 (2,1%)	**RR: 1,2*** ** (0,74 a 1,96)	**4 más por 1000** (de 5 menos a 20 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [e,f,g]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída del sistema nervioso central, aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída del sistema nervioso central (8,8 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=3720)	19/1853 (1,0%)	37/1867 (2,9%)	**HR: 0,51*** ** (0,30 a 0,90)	**10 menos por 1000** (de 14 menos a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,e]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 10 eventos de recaídas del sistema nervioso central **(IC 95%: -14 a -2),** aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (4,3 a 10 años)	IMPORTANTE	6 ECA (n=8873)	468/4407 (10,6%)	572/4466 (12,8%)	**RR: 0,90** (0,69 a 1,18)	**13 menos por 1000** (de 40 menos a 23 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [j,k]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída de médula ósea, aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (2 a 3 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=2914)	80/1062 (7,5%)	74/1852 (4,0%)	**RR: 1,88*** ** (1,39 a 2,56)	**35 más por 1000** (de 16 más a 62 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [e,g]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 4 eventos de recaídas de médula ósea **(IC 95%: +16 a +62),** aunque la evidencia es incierta
Tasa de recaída de médula ósea (8,8 años)	IMPORTANTE	1 ECA (n=3720)	158/1854 (8,5%)	204/1867 (10,9%)	**HR: 0,79*** ** (0,65 a 0,97)	**23 menos por 1000** (de 38 menos a 3 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA [b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 23 eventos de recaídas de médula ósea **(IC 95%: -38 a -3),**
Tasa de recaída testicular (5,2 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n=1419)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	**RR: 0.24** (0,04 a 1,47)	**1 menos por 1000** (de 1 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[j,k]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de recaída testicular, aunque la evidencia es incierta
Remisión	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						
DAÑOS								
Muerte durante la inducción (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3720)	10/1853 (0,5%)	2/1867 (0,1%)	**HR 5,09** (1,1 a 23,3)	**4 más por 1000** (de 0 menos a 24 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [b,e]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 4 muertes en inducción **(IC 95%: 0 a +24),** aunque la evidencia es incierta

Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)	CRÍTICO	1 ECA (n=3716)	124/1770 (7,0%)	53/1946 (2,7%)	**RR: 2,57** (1,87 a 3,52)	**43 más por 1000** (de 24 más a 69 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [j,k]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que causemos 43 eventos adversos potencialmente mortales **(IC 95%: + 24 a +69),**
Osteonecrosis (4,3 – 10 años)	CRÍTICO	5 ECA (n=7717)	152/3855 (3,9%)	132/3862 (3,4%)	**RR 1,11** (0,82 a 1,50)	**4 más por 1000** (de 6 menos a 17 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [l]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de osteonecrosis, aunque la evidencia es incierta
Sepsis (5,2 años)	CRÍTICO	2 ECA (n=1419)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	**RR 1,20** (0,72 a 1,99)	**22 más por 100** (de 31 menos a 110 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [j,k]	Al brindar dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que no modifiquemos los eventos de sepsis, aunque la evidencia es incierta
Tasa de eventos adversos (4,3 a 5,2 años)	IMPORTANTE	5 ECA (n=8380)	676/4176 (16,2%)	862/4204 (20,5%)	**RR: 0,80** (0,68 a 0,94)	**41 menos por 1000** (de 66 menos a 12 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [k,m]	Por cada 1000 personas a las que brindemos dexametasona en lugar de prednisona, podría ser que evitemos 41 eventos adversos (**IC 95%: -66 a -12),** aunque la evidencia es incierta
Función cognitiva (8-24 meses)	IMPORTANTE	2 ECA (n=362)	El ECA de Hardy 2017, incluyó a pacientes pediátricos que fueron categorizados en pacientes menores y mayores de 10 años que estuvieron recibiendo dexametasona o prednisona. Utilizaron la escala de Wechsler III, escala que evalúa las habilidades cognitivas de niños, en esta ECA solo expresan los resultados de IQ (Funcionamiento intelectual), PS (Velocidad de procesamiento) y WM (Memoria de trabajo). El grupo de dexametasona obtuvo un promedio de 101,0; 96,1 y 9,5 para IQ, PS y WM respectivamente. Para el grupo de prednisona los promedios obtenidos fueron 96,1; 96,4 y 9,1 para las mismas categorías. Fueron resultados estadísticamente no significativos (p > = 0,20). Para el ECA de Waber 2013 incluyó a 170 pacientes pediátricos para la evaluación de test neuropsicológicos, de los cuales estuvieron adaptados para cada grupo según su idioma. No se encontró diferencias entre la intervención y el comparador en la escala del coeficiente intelectual (p=0,06).				⊕◯◯◯ MUY BAJA [e,n]	

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

*El número de los pacientes en cada grupo de la RS no se mencionan, por lo que se ha tomado en cuenta el estudio de Mitchell 2005 por ser el de mayor peso para este desenlace

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

*** Dato calculado por el grupo metodológico

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41) y Jones 1991 (42)
b. Alto riesgo de sesgo en el estudio de Moricke 2016 (38)
c. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41) y Schrappe 2008 (45)
d. Inconsistencia moderada: Heterogeneidad del 60%
e. Imprecisión: Número de eventos menor a 300
f. Alto riesgo de sesgo en el estudio de Larsen 2016 (37)
g. Otro sesgo: La población incluye pacientes adultos
h. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41), Jones 1991 (42) y Schrappe 2008 (45)
i. Inconsistencia alta: Heterogeneidad del 81%
j. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41) e Igarashi 2005 (44)
k. Otro sesgo: Diferentes riesgos incluidos en la población de los ECA
l. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bostrom 2003 (41), Igarashi 2005 (44), Mattano 2008 (46), Mitchell 2005 (47), Moericke 2008 , Moricke 2016 (38)
m. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Bertrand 2008 (43), Igarashi 2005 (44), Bostrom 2003 (41), Mitchel 2005 (47) y Schrappe 2008 (45)
n. Alto riesgo de sesgo de Hardy 2017 (39) y Waber 2013 (40)

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

Presentación

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?	
Población:	Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción
Intervención:	Dexametasona
Comparador:	Prednisona
Desenlaces:	Críticos: • Mortalidad • Tasa de recaída • Calidad de vida • Muerte durante la inducción • Eventos adversos serios • Osteonecrosis • Sepsis Importantes: • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de médula ósea • Tasa de recaída testicular • Tasa de eventos adversos • Función cognitiva
Escenario:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Magnitud de los beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	**Evidencia**					**Consideraciones adicionales**
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	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).
	Mortalidad (4,9 – 10 años)	3 ECA	**RR 0.91** (0.76 a 1.09)	**11 menos por 1000** (de 30 menos a 11 más)	⨁⨁◯◯ BAJA	
	Recaída (8,8 años)	1 ECA	**HR: 0.70** (0.59 a 0.83)	**48 menos por 1000** (de 67 menos a 27 menos	⨁⨁◯◯ BAJA	
	Tasa de eventos (4,3 a 5,2 años)	5 ECA	**RR: 0.80** (0.68 a 0.94)	**41 menos por 1000** (de 66 menos a 12 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA	
	Tasa de recaída del SNC (4,3 – 10 años)	6 ECA	**RR: 0.53** (0.44 a 0.65)	**30 menos por 1000** (de 36 menos a 22 menos)	⨁⨁◯◯ BAJA	

Tasa de recaída del SNC (2 – 3 años)	1 ECA	**RR: 1.20** (0.74 a 1.96)	**4 más por 1000** (de 5 menos a 20 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de recaída del SNC (8,8 años)	1 ECA	**HR: 0.51** (0.30 a 0.90)	**10 menos por 1000** (de 14 menos a 2 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de recaída de médula ósea (4,3 – 10 años)	6 ECA	**RR: 0.90** (0.69 a 1.18)	**13 menos por 1,000** (de 40 menos a 23 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de recaída de la médula ósea (2 – 3 años)	1 ECA	**RR: 1.88** (1.39 a 2.56)	**35 más por 1000** (de 16 más a 62 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de recaída de la médula ósea (8,8 años)	1 ECA	**HR: 0.79** (0.65 a 0.97)	**23 menos por 1000** (de 38 menos a 3 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tasa de recaída testicular (5,2 años)	2 ECA	**RR: 0.24** (0.04 a 1.47)	**1 menos por 1000** (de 1 menos a 1 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Calidad de vida	No se encontró evidencia para el desenlace				

2. Magnitud de los daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Grande ●Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	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).
	Muerte durante la inducción (2 – 3 años)	1 ECA	**RR 1.85** (0.90 a 3.57)	**8 más por 1000** (de 0 menos a 24 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Muerte durante la inducción (8,8 años)	1 ECA	**HR 5.09** (1.00 a 23.3)	**4 más por 1000** (de 0 menos a 24 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)	1 ECA	**RR: 2.57** (1.87 a 3.52)	**43 más por 1000** (de 24 más a 69 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Osteonecrosis (4,3 – 10 años)	5 ECA	**RR 1.11** (0.82 a 1.50)	**4 más por 1000** (de 6 menos a 17 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Función cognitiva (8 -24 meses)	2 ECA	Hardy, 2017 para el grupo no encontró diferencia entre la intervención y el comparador **(p ≥ 0.20)** Waber, 2013 no encontró diferencia entre la intervención y el comparador **(p=0,06)**		⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Remisión	No se encontró evidencia para el desenlace				

3. Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	<table><tr><th>Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr><tr><td>Mortalidad (4,9 a 10 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Recaída (8,8 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Muerte durante la inducción (2 – 3 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Muerte durante la inducción (8,8 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Eventos adversos potencialmente mortales (8,8 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Osteonecrosis (4,9 – 8,8 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Sepsis (5,2 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>CRÍTICO</td><td>No se encontró evidencia</td></tr><tr><td>Tasa de eventos (4,3 a 5,2 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída del SNC (4,3 a 10 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída del SNC (2 a 3 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída del SNC (8,8 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída de médula ósea (4,3 – 10 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída de la médula ósea (2 – 3 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ Muy BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída de la médula ósea (8,8 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Tasa de recaída testicular (5,2 años)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Función cognitiva (8 -24 meses)</td><td>IMPORTANTE</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Remisión</td><td>IMPORTANTE</td><td>No se encontró evidencia</td></tr></table>	Entre los desenlaces críticos (mortalidad y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

4. Información disponible de los desenlaces: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ● Sí	Se contó con la mayoría de los desenlaces críticos e importantes.	El GEG consideró que sí se consideraron los desenlaces importantes/críticos para los pacientes dado que se contaba con la mayoría de los desenlaces a excepción de un desenlace crítico “calidad de vida” y un desenlace importante “remisión”.

5. Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**

○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce	<table><tr><th>Criterio</th><th>Juicio</th></tr><tr><td>Beneficios</td><td>Pequeños</td></tr><tr><td>Daños</td><td>Moderado</td></tr><tr><td>Desenlaces importantes para los pacientes</td><td>Probablemente sí</td></tr><tr><td>Certeza de la evidencia</td><td>Muy baja</td></tr></table>	Debido a que los beneficios fueron considerados como pequeños y los daños como moderados, probablemente se consideraron todos los desenlaces críticos para los pacientes y con una certeza muy baja, entonces el panel consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.

6. Uso de recursos (costos):

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador ○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador ● Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas) ○ La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador ○ La intervención implica ahorros extensos respectos al comparador	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Costo de la intervención por paciente</th><th>Costo del comparador por paciente</th><th>Diferencia en costo anual por paciente (S/)</th><th>Diferencia Total por 100 personas al año (S/)</th></tr><tr><td>Uso de Recurso</td><td>S/ 106.74</td><td>S/ 103.54</td><td>S/ 3.20 más por cada paciente</td><td>S/ 320.00</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>S/ 298.44</td><td>S/ 275.49</td><td>S/ 22.95 más por cada paciente</td><td>S/ 2295.71</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Costo Total</td><td>S/ 26.15</td><td>S/ 3615.71</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">UIT</td><td>0.005</td><td>0.702</td></tr></table>	Tomando en cuenta los costos del uso de recursos y del manejo de los efectos adversos priorizados, el GEG consideró que la adición de 2295,71 soles al año no generaría un impacto significativo, y por ende, la intervención y el comparador tendrían costos similares.

7. Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		La aceptabilidad del tratamiento puede variar según la edad de los pacientes, en parte debido a la forma farmacéutica del medicamento. Los pacientes más jóvenes suelen mostrar menor aceptabilidad hacia el comparador, ya que este se presenta en tabletas, lo que puede dificultar la adherencia en niños pequeños. Por ende, el GEG consideró que el uso de dexametasona probablemente sí sería aceptable.

8. Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce	**Disponibilidad y restricciones:** La dexametasona está disponible en el petitorio nacional, y su uso no está restringido a la indicación de un especialista.	**Disponibilidad real:** El GEG consideró que este fármaco está disponible en la mayoría de los hospitales.

Resumen de los juicios

	JUICIOS					
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y consideraciones

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
Dirección: En pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción, los beneficios de administrar dexametasona en lugar de prednisona fueron considerados pequeños (debido a que el tamaño del efecto en términos de recaídas y tasa de eventos fue limitado, mientras que el efecto para el resto de los desenlaces no se consideró relevante). Además, los daños fueron evaluados como moderados (ya que la mortalidad durante la inducción y los efectos	En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de inducción, sugerimos el uso de prednisona. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯ Consideraciones adicionales:

adversos potencialmente mortales resultaron considerables). Por lo tanto, el balance de los efectos probablemente favoreció el uso del comparador. En consecuencia, se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de prednisona. **Fuerza:** Debido a que la certeza global 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.	• Se sugiere considerar el uso de dexametasona solo en pacientes menores de 10 años.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
Evidencia: El GEG consideró necesario incluir una Buena Práctica Clínica (BPC) para pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de linaje T, basada en reportes de la literatura que indican que la dexametasona presenta una mayor penetración en el sistema nervioso central y una vida media más prolongada en comparación con la prednisona. Estas características farmacocinéticas hacen que la dexametasona sea especialmente eficaz en la prevención de recaídas en sitios como el sistema nervioso central, una región frecuentemente afectada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje T (48). Además, una buena respuesta inicial a la prednisona sugiere que estos pacientes pueden tolerar el cambio a dexametasona, optimizando así el control de la enfermedad. Esta estrategia se alinea con las recomendaciones de protocolos internacionales, como el IC-BFM 2009, que enfatizan la importancia de ajustar el tratamiento según la respuesta inicial y las características de riesgo del paciente (28).	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.

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?

Introducción

Las antraciclinas, como la daunorrubicina, la doxorrubicina, la epirrubicina y la idarubicina son agentes quimioterapéuticos esenciales en el tratamiento de la LLA debido a su alta eficacia en la eliminación de células cancerosas. Estas drogas son eficaces debido a su capacidad para interferir con el ADN de las células cancerosas, impidiendo su replicación y crecimiento (49).

En la LLA, las antraciclinas se utilizan generalmente como parte de un régimen de quimioterapia combinada en la fase de inducción (28, 29). Estos regímenes pueden incluir otros agentes quimioterapéuticos como la vincristina, prednisona, L-asparaginasa, y metotrexato y citarabina (28, 29). A pesar de su eficacia, las antraciclinas pueden producir cardiotoxicidad (49). Debido a esto, su uso puede depender de la estratificación de riesgo. Valorando el uso de antraciclina en el riesgo estándar, el riesgo más bajo de clasificación del BFM-2009, según el balance entre beneficios y daños.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
4	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar en fase de inducción	Quimioterapia sin antraciclina / Quimioterapia con antraciclina	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Calidad de vida • Muerte cardiaca • Cardiotoxicidad grado 3 o 4 Importantes: • Sobrevida libre de evento • Remisión completa

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de *novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales **(Anexo N° 2)**, que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Van Dalen EC et al, 2014 (50) y CALLCG et al, 2009 (51). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Van Dalen 2014	14/16	Desde 1966 hasta julio 2013	• Sobrevida global (3 ECA) • Remisión completa (2 ECA) • Sobrevida libre de eventos (2 ECA)
CALLCG 2009	6/16	Antes del 2000	• Tasa de eventos generales (4 ECA)

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

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.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC et al, 2014.
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC et al, 2014 realizó un MA de tres ECA (n=912). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda. No se reporta el riesgo de los pacientes, a excepción de uno de los ECA incluidos de van der Berg (1989) que incluyó a pacientes con riesgo estándar según NCI (< 50,000 leucocitos, edad 1-10 años).
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.
    - **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, variando desde 25 mg/m^2 hasta 45mg/m^2. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
    - **El desenlace** de sobrevida global fue definido como sobrevida a los cinco años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica.
  - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.
- Sobrevida libre de eventos
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC (2014).
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC (2014) realizó un MA de tres ECA (n=870). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda. No se reporta el riesgo de los pacientes, a excepción del ECA de van der Berg et al 1989 que incluyó a pacientes con riesgo estándar según NCI (< 50,000 leucocitos, edad 1-10 años)
    - **El escenario clínico** fue el ambiente hospitalario.
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.

- **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, el cual vario desde 25 mg/m^2 hasta 45mg/m^2. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
- **El desenlace** de sobrevida libre de eventos fue definido como la muerte por cualquier causa o recaída a los 5 años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

- Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.

- Remisión Completa
  - Para este desenlace se contó con una RS: van Dalen EC (2014).
  - Para este desenlace, la RS de van Dalen EC (2014) realizó un MA de tres ECA (n=870). Estos tuvieron las siguientes características:
    - **La población** fueron pacientes pediátricos menores de 15 años con leucemia linfoblástica aguda.
    - **El escenario clínico** fue el ambiente hospitalario.
    - **La intervención** fue quimioterapia sin antraciclinas.
    - **El comparador** fue quimioterapia con antraciclinas. El cual tuvo diferente dosis de antraciclinas (daunorubicina) entre los estudios, el cual vario desde 25 mg/m^2 hasta 45mg/m^2. Además, el estudio de la antraciclina fue durante la fase de inducción y mantenimiento.
    - **El desenlace** de remisión completa fue definido a los 5 años desde el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
  - Se decidió hacer una búsqueda de ECA para actualizar la RS de van Dalen EC (2014), durante 14 junio del 2024. En esta búsqueda no se encontró ningún ECA adicional a los encontrados por la RS, por lo que se decidió considerar el MA de la RS de van Dalen EC (2014) para la tabla SoF.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings* – SoF)

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar en fase de inducción
Intervención: Quimioterapia sin antraciclina
Comparador: Quimioterapia con antraciclina
Autora: Nicole Villagaray-Pacheco
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global*:** RS de Van Dalen EC 2014 (50)
- ***Recaída*:** No se encontró información sobre el efecto en este desenlace
- ***Calidad de vida*:** No se encontró información sobre el efecto en este desenlace
- ***Muerte cardiaca*:** RS de Van Dalen EC 2014 (50)
- ***Cardiotoxicidad grado 3 o 4*:** RS de Van Dalen EC 2014 (50)
- ***Sobrevida libre de evento*:** RS de Van Dalen EC 2014 (50)
- ***Remisión completa*:** RS de Van Dalen EC 2014 (50)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención:** No antraciclina	**Comparación:** Antraciclina	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
BENEFICIOS								
Sobrevida global (5 años)	CRÍTICO	3 ECA (n= 912)	No reportado 217/308** (70.4%)**	No reportado 218/322** (67.7%)**	**HR: 1.22** (0.95 a 1.57)	**71 más por 1000** (de 19 menos a 153 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la sobrevida global, aunque la evidencia es incierta.
Recaída	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Sobrevida libre de evento (5 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n= 870)	No reportado 142/308* (46.1%)*	No reportado 141/322* (43.7%)*	**HR 1.05** (0.76 a 1.46)	**16 más por 1000** (de 83 menos a 131 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la sobrevida libre de evento, aunque la evidencia es incierta.
Remisión completa (5 años)	IMPORTANTE	2 ECA (n= 870)	414/430 96.3%	415/440 94.3%	**RR 1.02** (0.99 a 1.06)	**9 más por 1000** (de 9 menos a 57 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la remisión completa, aunque la evidencia es incierta.
DAÑOS								
Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)	CRÍTICO	1 ECA (n= 394)	1/197 (0.5%)	5/197 (2.53%)	**RR: 0.20***** (0.02 a 1.70)	**20 menos por 1000** (de 25 menos a 18 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,d,e]	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la cardiotoxicidad, aunque la evidencia es incierta.

Muerte cardiaca (4 años)	CRÍTICO	2 ECA de comparación indirecta (n= 410)		2/214 (0.93%)	**RR: 0.41***** (0.04 a 3.89)	**6 menos por 1000** (de 9 menos a 27 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,d,e]	Al no brindar antraciclina en lugar de dar, podría ser que no modifiquemos la muerte cardiaca, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; **HR:** Hazard ratio, **RR:** Riesgo relativo.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.
**Incidencia y porcentaje según estudio de mayor peso para los desenlaces. Eden et al .1991 (52).
***Efecto relativo de la comparación indirecta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Riesgo de sesgo poco claro en los estudios Eden 1991 (52), van der Does 1989 (53), can der Does 1975 (54).
b. El intervalo de confianza cruza un umbral establecido.
c. Protocolos desactualizados y diferentes dosis de antraciclina.
d. Tamaño de muestra es menor a 400.
e. Protocolos desactualizados y patologías oncológicas diferentes.

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

Presentación

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 antraciclina en lugar de quimioterapia en combinación con antraciclinas?	
Población:	Población pediátrica con LLA de riesgo estándar en fase de inducción
Intervención:	Quimioterapia sin antraciclina
Comparador:	Quimioterapia con antraciclina
Desenlaces:	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Calidad de vida • Muerte cardiaca • Cardiotoxicidad grado 3 o 4 Importantes: • Sobrevida libre de evento • Remisión completa
Escenario:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Magnitud de los beneficios
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	(ver tabla interna)	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.**

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Sobrevida global (5 años)	3 ECA (n= 912)	**HR: 1.22** (0.95 a 1.57)	**71 más por 1000** (de 19 menos a 153 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]
Recaída	No se encontró evidencia para el desenlace			
Calidad de vida	No se encontró evidencia para el desenlace			
Sobrevida libre de evento (5 años)	2 ECA (n= 870)	**HR 1.05** (0.76 a 1.46)	**16 más por 1000** (de 83 menos a 131 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]
Remisión completa (5 años)	2 ECA (n= 870)	**RR 1.02** (0.99 a 1.06)	**9 más por 1000** (de 9 menos a 57 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]

2. Magnitud de los daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**

○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	<table><tr><th>Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certeza</th></tr><tr><td>Muerte cardiaca (4 años)</td><td>2 ECA de comparación indirecta (n= 410)</td><td>**RR: 0.41***** (0.04 a 3.89)</td><td>**6 menos por 1000** (de 9 menos a 27 más)</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,d,e]</td></tr><tr><td>Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)</td><td>1 ECA (n= 394)</td><td>**RR: 0.20***** (0.02 a 1.70)</td><td>**20 menos por 1000** (de 25 menos a 18 más)</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,d,e]</td></tr></table>	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.**

3. Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	<table><tr><th>Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr><tr><td>Sobrevida global (5 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b,d]</td></tr><tr><td>Muerte cardiaca (4 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c,e]</td></tr><tr><td>Cardiotoxicidad grado 3 o 4 (4 años)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,c,e]</td></tr><tr><td>Recaída</td><td>CRÍTICO</td><td>No se halló evidencia</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>CRÍTICO</td><td>No se halló evidencia</td></tr></table>	

4. Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Sí		El GEG concluyó que sí existe evidencia sobre los desenlaces importantes/críticos para los pacientes, ya que se identificó evidencia para la mayoría de los desenlaces priorizados, a excepción de dos: recaída y calidad de vida.

5. Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a no dar antraciclina o a dar antraciclina?
(Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía	<table><tr><th>Criterio</th><th>Juicio</th></tr><tr><td>Beneficios</td><td>Trivial</td></tr><tr><td>Daños</td><td>Trivial</td></tr><tr><td>Desenlaces importantes para los pacientes</td><td>Sí</td></tr><tr><td>Certeza de la evidencia</td><td>Muy baja</td></tr></table>	Tras considerar los beneficios, daños, la certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el GEG llegó a la conclusión, por mayoría de 4 de un total de 7 votos, que el balance no favorece a la intervención ni al comparador. Dos miembros del GEG optaron por la opción de "probablemente favorece

<table>
<tr><td>○ Se desconoce</td><td></td><td>a la intervención”, señalando que: “La tendencia actual es evitar el uso de antraciclinas en pacientes con riesgo favorable, debido a las complicaciones y toxicidades asociadas”. Argumentaron que, ante la ausencia de diferencias entre administrar o no antraciclinas, podría ser más favorable optar por no administrarlas. Sin embargo, dado que la evidencia no es contundente, estos miembros subrayaron la necesidad de emplear un enfoque condicional al afirmar que probablemente se favorezca no dar antraciclinas.</td></tr>
<tr><td colspan="3">6. Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de no dar antraciclina frente a dar antraciclina para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador
○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador
○ Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)
● La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador
○ La intervención implica ahorros extensos respectos al comparador</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces</th><th>Costo de la intervención por paciente</th><th>Costo del comparador por paciente</th><th>Diferencia en costo anual por paciente (S/)</th><th>Diferencia Total por 100 personas al año (S/)</th></tr>
<tr><td>Uso de recurso</td><td>S/ 33.98</td><td>S/ 84.98</td><td>S/ 51 menos por cada paciente</td><td>S/ 5,100.00</td></tr>
<tr><td>Eventos adversos serios</td><td>Cardiotoxicidad 0.5%
Costo: S/ 63.90</td><td>Cardiotoxicidad 2.53%
Costo: S/ 323.32</td><td>S/ 259.4 menos por cada paciente</td><td>S/ 25,940.00</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Costo Total</td><td>S/ 310.40</td><td>S/ 31,040.00</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">UIT</td><td>0.06</td><td>6.03</td></tr>
</table>
</td><td>El GEG concluyó, por mayoría de 5 de un total de 7 votos, que no dar antraciclinas implicaría una reducción de 31,040 soles anuales por cada 100 pacientes tratados. En consecuencia, consideraron que esto significaría ahorros moderados.</td></tr>
<tr><td colspan="3">7. Aceptabilidad:
¿No dar antraciclina es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
● Probablemente sí
○ Sí
○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Personal de salud:
• El GEG sugirió que no dar antraciclinas podría ser una opción para los médicos en el tratamiento de un grupo de pacientes clasificados adecuadamente como de bajo riesgo.</td></tr>
</table>

		• No obstante, determinar la clasificación de riesgo puede resultar desafiante, ya que los resultados de pruebas como los análisis citogenéticos y moleculares pueden demorarse, lo que afecta la capacidad de tomar decisiones informadas en el manejo del tratamiento. Pacientes: • El EG concluyó que no dar antraciclinas podría ser una opción aceptable por los padres y un grupo de pacientes con pronóstico favorable, ya que esta estrategia puede reducir la exposición a la toxicidad asociada con dichas terapias. • El GEG concluyó por unanimidad que probablemente si es aceptable la administración de quimioterapia sin antraciclinas tanto para el personal de salud como para los pacientes.
8. Factibilidad: ¿No dar antraciclina es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	**Disponibilidad y restricciones:** La daunorubicina está disponible en el petitorio nacional, y su uso está restringido a la indicación del especialista en oncología. Si se opta por no dar antraciclina, es factible no darlo.	**Personal e infraestructura:** El GEG concluyó que no dar antraciclinas probablemente sí es factible. Esta decisión se fundamenta en el hecho de que su uso debe restringirse a un grupo específico de pacientes clasificados adecuadamente como de riesgo estándar. Además, la intervención no requiere la disponibilidad de IPRESS equipados con laboratorio, lo que facilita su implementación. Sin embargo, es crucial que la decisión de no administrar antraciclinas se base en una evaluación cuidadosa del contexto clínico de cada paciente

Resumen de los juicios

	JUICIOS					
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y consideraciones adicionales

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
Dirección: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar en fase de inducción, los beneficios y daños de omitir antraciclinas, en comparación con administrarlas, se consideraron triviales. Por lo tanto, el balance de los efectos probablemente no favoreció ni a la intervención ni al comparador. En consecuencia, el GEG emitió una recomendación ***a favor*** de ambas opciones durante la fase de inducción. **Fuerza:** Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***. Consideraciones adicionales: El GEG decidió añadir una consideración adicional sobre la dosis de antraciclinas. Esta puede ser reducida en pacientes de bajo riesgo, siguiendo los lineamientos del protocolo de IC-BFM 2009 (28).	En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo estándar en fase de inducción, sugerimos brindar quimioterapia con o sin antraciclinas. **Recomendación condicional a favor de ambas intervenciones** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯ 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:

Asimismo, se puede considerar no usar las antraciclinas en fase de inducción en un grupo específico de pacientes que cumplan con ciertos factores genéticos favorables en los que se ha reportado una adecuada eficacia del tratamiento sin antraciclinas (55) y según los lineamientos del protocolo de COG AALL0932 de la NCCN 2024 (25).	○ 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?

Introducción

El tratamiento presintomático del sistema nervioso central (SNC) es fundamental para mejorar el pronóstico en pacientes con LLA (56). Aunque las tasas de supervivencia para niños diagnosticados con LLA han mejorado, el 34% de los pacientes con recaídas son relacionados al SNC (57). Dado este panorama, resulta crucial explorar y evaluar las diferentes estrategias terapéuticas disponibles para la profilaxis del SNC en esta población.

Las estrategias terapéuticas intratecales estándar, como el metotrexato intratecal (MTX-IT) y la terapia triple intratecal (TIT), han sido ampliamente utilizadas en la profilaxis del SNC (58). Sin embargo, es necesario analizar cómo estas opciones impactan específicamente a los pacientes con LLA de riesgo alto, ya que la evidencia disponible se ha centrado mayormente en poblaciones con diferentes características de riesgo. Este análisis es vital para asegurar que las terapias utilizadas sean efectivas y seguras, en particular, para pacientes con LLA de riesgo alto.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
5	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) / Metotrexato intratecal	Críticos: • Sobrevida global • Recaída del SNC • Remisión completa • Calidad de vida • Eventos adversos (grado 3, 4 o 5) Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad • Recaída total • Recaída de la MO • Recaída combinada • Eventos adversos (grado 1, 2) • Función cognitiva

Búsqueda de RS

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda *de novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. En ausencia de RS para la población de pacientes pediátricos con LLA tipo B de riesgo alto, se decidió realizar una búsqueda de ECA (**Anexo N° 2**). En esta búsqueda, se encontró 1 ECA (59):

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Salzer 2020	• Sobrevida global • Recaída • Eventos adversos • Sobrevida libre de enfermedad • Función cognitiva

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

Evidencia por cada desenlace

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sobrevida global
  - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
  - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) tuvo las siguientes características:
    - La **población** proviene del estudio AALL1131 y del estudio AALL0932, clasificados después de la inducción como de riesgo alto (RA) según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Adicionalmente, las características de esta población fueron: menores de 13 años al diagnóstico, sin características de pronóstico adverso (estadio 3 del sistema nervioso central (SNC-3), amplificación intracromosomal del cromosoma 21, KMT2A (MLL), hipodiploidia (< 44 cromosomas o índice de ADN < 0.81)) y sin enfermedad mínima residual (< 0.01%) en la médula ósea (MO) al día 29. Se utilizó un protocolo modificado Berlín-Fráncfort-Múnich (BFM-M) y solo se incluyeron pacientes con estadio SNC-1 y SNC-2.
    - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/hidrocortisona/citosina arabinosa. La dosis varió por edad: 1-1.99 años, 8 mg/8mg/16 mg; 2-2.99 años, 10 mg/10 mg/20 mg; 3-8.99 años, 12 mg/12 mg/24 mg; y ≥9 años, 15 mg/15 mg/30 mg, respectivamente.
    - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado Berlín-Fráncfort-Múnich (BFM-M). MTX-IT dosis por edad: 1-1.99 años, 8 mg; 2-2.99 años, 10 mg; 3-8.99 años, 12 mg; ≥9 años, 15 mg, respectivamente.
    - El **desenlace** se define como el tiempo transcurrido desde el enrolamiento hasta la muerte o hasta la fecha del último contacto para los pacientes que están vivos. El tiempo de medición fue de 5 años.
- Recaída
  - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
  - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
    - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.

- La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
- El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
- El **desenlace** fue la evaluación recaída total, recaída del SNC, recaída de la MO y recaída combinada. El tiempo de medición fue de 5 años.

- Calidad de vida
  - No se encontró evidencia para este desenlace
- Sobrevida libre de enfermedad
  - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
  - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
    - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
    - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
    - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
    - El desenlace se define como el tiempo desde el final de la inducción de la aleatorización hasta el primer evento (recaída, segunda neoplasia maligna, muerte) o la fecha del último contacto para los pacientes que no tienen eventos. El tiempo de medición fue de 5 años.
- Remisión completa
  - No se encontró evidencia para este desenlace
- Encefalopatía (grado 3, 4, 5)
  - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
  - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
    - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
    - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
    - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
    - El desenlace se define como trastorno caracterizado por un proceso patológico que afecta al cerebro. El grado 3 corresponde a síntomas graves que limitan las actividades diarias de autocuidado. El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales que requieren una intervención urgente. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.

- Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5)
    - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
    - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
        - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
        - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
        - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo modificado BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
        - El desenlace se define como trastorno caracterizado por daño o disfunción de los nervios motores periféricos y/o nervios sensoriales periféricos. El grado 3 corresponde a síntomas graves que limitan las actividades diarias de autocuidado (ADL). El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales que requieren una intervención urgente. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.
- Convulsiones (grado 3, 4, 5)
    - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
    - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
        - La **población** estuvo compuesta por pacientes con LLA de alto riesgo. Los detalles se precisaron previamente.
        - La **intervención** fue TIT que incluyó metotrexato/ hidrocortisona/citosina arabinosa. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
        - El **comparador** fue MTX-IT siguiendo el protocolo BFM-M. Los detalles de la dosis se precisaron previamente.
        - El desenlace se define como trastorno caracterizado por contracciones repentinas e involuntarias del músculo esquelético de origen cerebral o del tronco del encéfalo. El grado 3 corresponde a la aparición de nuevas convulsiones (parciales o generalizadas) o múltiples convulsiones a pesar de la intervención médica. El grado 4 se refiere a consecuencias potencialmente mortales, como convulsiones prolongadas y repetitivas. Finalmente, el grado 5 indica la muerte (60). El tiempo de medición fue de 5 años.
- Función cognitiva
    - Para ese desenlace se contó con una ECA Salzer (2020).
    - Para este desenlace, la ECA de Salzer (2020) se tuvieron las siguientes características:
        - La **población** estuvo compuesta por una subpoblación proveniente del estudio AALL1131 y del estudio AALL0932 cuyos detalles se han precisado previamente. Para este desenlace solo se incluyeron aquellos que aceptaron participar de él.

- La **intervención** incluyó TIT y se aplicó a un total de 866 sujetos en el grupo A, siguiendo el protocolo BFM-M.
- El **comparador** incluyó MTX-IT y se aplicó a un total de 868 sujetos en el grupo B, siguiendo el protocolo modificado BFM-M.
- El desenlace fue evaluado a través del instrumento Función neurocognitiva-Cogstate (Tiempo de reacción/velocidad de procesamiento, atención Visual, Memoria de trabajo) y Behavior Rating Inventory of Executive Functioning-BRIEF (Regulación conductual y metacognición). El tiempo de medición fue de 5 años.

Tabla de Resumen de la Evidencia *(Summary of Findings* – SoF)

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto
Intervención: Terapia intratecal triple (TIT)
Comparador: Metotrexato intratecal (MTX-IT)
Autor: Ricardo Ponce Jáuregui
Bibliografía por cada desenlace:

- ***Sobrevida global***: ECA de Salzer 2020 (59)
- ***Sobrevida libre de enfermedad***: ECA de Salzer 2020 (59)
- ***Remisión completa***: No se encontró información sobre el efecto en este desenlace
- ***Calidad de vida***: No se encontró información sobre el efecto en este desenlace
- ***Recaída del SNC***: ECA de Salzer 2020 (59)
- ***Eventos adversos***: ECA de Salzer 2020 (59)
- ***Función cognitiva*****:** ECA de Salzer 2020 (59)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudio**	**Intervención:** Terapia intratecal triple	**Comparación:** Metotrexato intratecal	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
BENEFICIOS								
Sobrevida global (Mortalidad) (5 años)	CRÍTICO	ECA (n=1734)	3.3%*	3.7%*	**RR 0.89** (0.54 a 1.46)	**4 menos por 1000** (de 15 menos a 15 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la mortalidad, aunque la evidencia es incierta.
Recaída del SNC (5 años)	CRÍTICO	ECA (n=1734)	1.0%***	1.7%***	**RR 0.15** (0.20 a 1.73)	**15 menos por 1000** (de 14 menos a 13 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída del SNC, aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Remisión completa	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Sobrevida libre de enfermedad (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	96.7%**	96.3%**	**HR 0.80** (0.53 a 1.21)	**13 más por 1000** (de 14 menos a 31 más)	⨁⨁◯◯ BAJA [a]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la sobrevida libre de enfermedad.
Recaída total (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	7.0%***	5.6%***	**RR 1.25** (0.85 a 1.84)	**14 más por 1000** (de 8 menos a 47 más)	⨁⨁◯◯ BAJA [a]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída global.
Recaída de la MO (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	5.2%***	2.5%***	**RR 0.59** (0.29 a 1.19)	**27 más por 1000** (de 3 menos a 100 más**)**	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída de la MO, aunque la evidencia es incierta.

Recaída combinada (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	0.2%***	1.1%***	**RR 0.18** (0.02 a 1.59)	**9 menos por 1000** (de 11 menos a 7 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la recaída combinada, aunque la evidencia es incierta.
DAÑOS								
Encefalopatía (grado 3, 4, 5) (5 años)	CRÍTICO	ECA (n=1734)	16/866 (1.8%)	13/868 (1.5%)	**RR 1.20** (0.63 a 2.29)	**3 más por 1000** (de 6 menos a 19 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la encefalopatía, aunque la evidencia es incierta.
Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5) (5 años)	CRÍTICO	ECA (n=1734)	56/866 (6.5%)	52/868 (6.0%)	**RR 1.08** (0.77 a 1.52)	**5 más por 1000** (de 14 menos a 31 más)	⊕⊕◯◯ BAJA [a]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria.
Convulsiones (grado 3, 4, 5) (5 años)	CRÍTICO	ECA (n=1734)	46/866 (5.3%)	32/868 (3.7%)	**RR 1.43** (0.95 a 2.14)	**16 más por 1000** (de 2 menos a 42 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos las convulsiones, aunque la evidencia es incierta.
Ataques isquémicos-transitorios (Todos los grados) (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	3/866 (0.3%)	5/868 (0.6%)	**RR 0.60** (0.14 a 2.56)	**2 menos por 1000** (de 5 menos a 19 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, podría ser que no modifiquemos los ataques isquémico-transitorios, aunque la evidencia es incierta.
Accidente cerebrovascular (Todos los grados) (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	4/866 (0.5%)	4/868 (0.5%)	**RR 1.00** (0.23 a 4.35)	**0 menos por 1000** (de 4 menos a 6 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar intervención TIT en lugar del comparador MTX-IT, probablemente no modificaremos los accidentes cerebrovasculares.
Función cognitiva (5 años)	IMPORTANTE	ECA (n=1734)	En la ECA evaluada se encontró que controlando el desempeño al final de la consolidación, **no hubo diferencias significativas** en el tiempo de reacción (puntaje z promedio de detección para MTX IT, -0.75 vs. TIT promedio, -0.81; P = 0.40), atención visual (puntaje z promedio de identificación para MTX IT, -0.93 vs. TIT promedio, -0.72; P = 0.08) o puntajes de memoria de trabajo (puntaje z promedio de velocidad one-back para MTX IT, -0.08 vs. TIT promedio, -0.01; P = 0.28) al final del curso de mantenimiento. En relación al funcionamiento cognitivo y conductual reportado por los padres en el BRIEF, **no hubo diferencias significativas** en las calificaciones de los padres sobre la regulación conductual de los participantes (puntaje T promedio del Índice de Regulación Conductual, 53.3 vs. 52.9 para MTX IT e TIT, respectivamente; P = 0.28) o la metacognición (puntaje T promedio del Índice de Metacognición, 51.0 vs. 52.2 para MTX IT e TIT, respectivamente; P = 0.76) al final del curso de mantenimiento en función del tratamiento, controlando las calificaciones al final de la consolidación.				⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	Al brindar la intervención TIT en lugar de la intervención MTX-IT, podría ser que no modifiquemos la función cognitiva, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza**; RR:** Riesgo relativo**; HR:** Hazard ratio

*El porcentaje fue hallado por el metodólogo, este porcentaje responde a la tasa de mortalidad.
**Tasa Sobrevida libre de eventos a 5 años.
***La tasa de incidencia acumulada de recaída en 5 años.

Explicaciones de la certeza de la evidencia:

a. Alto riesgo de sesgo en el estudio
b. Por imprecisión

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

Presentación

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?	
Población:	Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto
Intervención:	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide)
Comparador:	Metotrexato intratecal
Desenlaces:	Críticos: • Sobrevida global • Recaída del SNC • Calidad de vida • Remisión completa • Encefalopatía (grado 3,4 ,5) • Neuropatía, motor o sensorial • Convulsiones Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad • Eventos adversos • Ataques isquémicos transitorios • Accidente cerebrovascular • Función cognitiva
Escenario:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Magnitud de los beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Se desconoce	ver tabla interna	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)

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Sobrevida Global (Mortalidad) (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.89** (0.54 a 1.46)	**4 menos por 1000** (de 15 menos a 15 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Sobrevida libre de enfermedad (5 años)	ECA (n=1734)	**HR 0.80** (0.53 a 1.21)	**13 más por 1000** (de 14 menos a 31 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Recaída del SNC (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.15** (0.20 a 1.73)	**15 menos por 1000** (de 14 menos a 13 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Recaída total (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 1.25** (0.85 a 1.84)	**14 más por 1000** (de 8 menos a 47 más)	⊕⊕◯◯ BAJA

	Recaída de la MO (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.59** (0.29 a 1.19)	**27 más por 1000** (de 3 menos a 100 más**)**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Recaída combinada (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.18** (0.02 a 1.59)	**9 menos por 1000** (de 11 menos a 7 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Remisión completa	No se encontró evidencia para el desenlace				
	Calidad de vida	No se encontró evidencia para el desenlace				

2. Magnitud de los daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Se desconoce	**Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	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)
	Encefalopatía (grado 3, 4, 5) (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.89** (0.54 a 1.46)	**4 menos por 1000** (de 15 menos a 15 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5) (5 años)	ECA (n=1734)	**HR 0.80** (0.53 a 1.21)	**13 más por 1000** (de 14 menos a 31 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Convulsiones (grado 3, 4, 5) (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 1.25** (0.85 a 1.84)	**14 más por 1000** (de 8 menos a 47 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ataques isquémicos-transitorios (Todos los grados) (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.15** (0.20 a 1.73)	**15 menos por 1000** (de 14 menos a 13 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Accidente cerebrovascular (Todos los grados) (5 años)	ECA (n=1734)	**RR 0.18** (0.02 a 1.59)	**9 menos por 1000** (de 11 menos a 7 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Función cognitiva (5 años)	ECA (n=1734)	**No hubo diferencias significativas** en el tiempo de reacción, atención visual y puntajes de memoria de trabajo. En relación con el funcionamiento cognitivo y conductual reportado por los padres en el BRIEF, **no hubo diferencias significativas**		⊕◯◯◯ MUY BAJA	

3. Certeza global de la evidencia:
¿Cuál es la certeza global de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja		

○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	<table><tr><th>Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr><tr><td>Sobrevida global (Mortalidad)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Recaída del SNC</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Encefalopatía (grado 3, 4, 5)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria (grado 3, 4, 5)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕◯◯ BAJA</td></tr><tr><td>Convulsiones (grado 3, 4, 5)</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Remisión completa</td><td>CRÍTICO</td><td>No se encontró evidencia para este desenlace</td></tr><tr><td>Calidad de vida</td><td>CRÍTICO</td><td>No se encontró evidencia para este desenlace</td></tr></table>	

4. Información disponible de los desenlaces:
¿Se cuenta con información disponible para todos los desenlaces críticos e importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Sí		El GEG consideró que probablemente sí se cuenta con información disponible para todos los desenlaces críticos e importantes para los pacientes. Si bien no se encontró evidencia para los desenlaces de remisión completa y calidad de vida, si se encontró evidencia para la mayoría de los desenlaces.

5. Balance de los beneficios y daños:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Se desconoce	<table><tr><th>Criterio</th><th>Juicio</th></tr><tr><td>Beneficios</td><td>Trivial</td></tr><tr><td>Daños</td><td>Trivial</td></tr><tr><td>Desenlaces importantes para los pacientes</td><td>Si</td></tr><tr><td>Certeza de la evidencia</td><td>Muy baja</td></tr></table>	El GEG consideró que el balance probablemente favorece al comparador. Aunque los beneficios y los daños son triviales en ambos, concluyeron que el comparador, al incluir un solo medicamento frente a los tres de la intervención, sería menos tóxico para el paciente. Además, consideraron que el beneficio trivial no justificaba exponer al paciente a riesgos adicionales.

6. Uso de recursos (costos)
¿Qué tan grandes son los costos de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador ○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador ● Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas) ○ La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador ○ La intervención implica ahorros extensos respectos al comparador	<table><tr><th>Desenlaces</th><th>Costo de la intervención por paciente</th><th>Costo del comparador por paciente</th><th>Diferencia en costo anual por paciente (S/)</th><th>Diferencia total por 100 personas al año (S/)</th></tr><tr><td>Uso de recursos</td><td>S/ 2065.29</td><td>S/ 4683.24</td><td>S/ 186,32 más por cada paciente</td><td>S/ 18,632.00</td></tr><tr><td>Eventos adversos</td><td>Encefalopatía 1.8% Neuropatía motor o sensorial 6.5% Convulsiones 5.3% Costo :S/ 572.88</td><td>Encefalopatía 1.5% Neuropatía motor o sensorial 6% Convulsiones 3.7% Costo :S/ 478.12</td><td>S/ 94,77 más por cada paciente</td><td>S/ 9,477.00</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Costo Total</td><td>S/ 281.09</td><td>S/ 28,109.00</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">UIT</td><td>0.05</td><td>5.46</td></tr></table>	El GEG consideró que la diferencia entre brindar la intervención frente al comparador no es muy significativa, ya que las diferencias observadas son pequeñas. Además, el GEG determinó que la adición de 162.46 soles no impactaría de manera significativa en el costo-beneficio de la intervención, lo que llevó a una deliberación que concluyó que ambos costos son similares.

7. Aceptabilidad
¿La intervención es aceptable para los pacientes y el personal de salud?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí	La mayoría de los efectos adversos asociados a Terapia Intratecal Triple son no significativo. No obstante, Olmos et al 2017 (61), destaca que la administración de la Terapia Intratecal Triple requiere un monitoreo cercano para minimizar el riesgo de toxicidad, especialmente en pacientes hospitalizados o mayores de tres años.	Personal de salud: • Ya vienen realizando la terapia intratecal triple, por lo tanto, es aceptable. Pacientes: • El GEG comenta que la TIT puede generar cierta incomodidad en los pacientes durante su administración. Aunque la mayoría de los efectos adversos asociados con la TIT suelen ser leves o no significativos, existe un riesgo potencial de toxicidad que requiere atención. Por ende, el GEG considera que la TIT **probablemente sí** es aceptable.

8. Factibilidad
¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí		El GEG consideró que este fármaco está disponible en la mayoría de los hospitales, por lo que **sí sería factible.**

Resumen de los juicios

	JUICIOS					
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y consideraciones

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
Dirección: En pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto, los beneficios de la intervención en relación con el uso del comparador se consideraron triviales (debido a la ausencia de efectos significativos en los desenlaces de interés). Asimismo, los daños asociados a la intervención también se consideraron triviales (ya que no se encontró una asociación significativa en los desenlaces relevantes). En este contexto, el grupo de trabajo concluyó que el balance de los efectos probablemente favorecía al comparador, dado que la intervención requería el uso de tres medicamentos, mientras que el comparador permitía utilizar solo uno, lo que podría reducir la toxicidad derivada de la terapia. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación ***a favor*** del uso de metotrexato intratecal como profilaxis para el sistema nervioso central.	En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA de riesgo alto, sugerimos brindar solo metotrexato intratecal como profilaxis para el sistema nervioso central. **Recomendación condicional a favor del comparador** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯ <u>Consideraciones adicionales</u>: 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.

Fuerza: Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***. Consideraciones adicionales: El GEG recalcó que esta recomendación solo debería ser considerada los estadios SNC-1 y SNC-2, ya que solo hubo evidencia para estos estadios.	• 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.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
Evidencia: El GEG evaluó la evidencia disponible y determinó que no se halló información específica sobre el uso de la terapia intratecal triple en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de linaje T y linaje B en estadio SNC-3. Por lo tanto, el GEG decidió desarrollar una BPC dirigida a esta población, siguiendo las directrices institucionales y basándose en los protocolos de los estudios IC-BFM 2009 (28) y el protocolo COG (62).	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?

Introducción

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

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

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
6	Pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento	Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato / Solo mercaptopurina y metotrexato	Críticos: • Mortalidad • Recaída • Infección fatal • Osteonecrosis Importantes: • Incidencia de eventos • Hiperglucemia grado 3 o 4 • Neumonía grado 3 o 4 • Neuropatía grado 3 o 4

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de *novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Guolla 2023 (65) y Eden 2010 (66). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Guolla et al, 2023	14/16	Febrero 2022	• Sobrevida global (5 ECA) • Recaída total (6 ECA)

			• Sobrevida libre de eventos (6 ECA) • Osteonecrosis (3 ECA) • Neuropatía (3 ECA)
Eden et al, 2010	3/16	2004	• Muerte (1 ECA) • Tasa de evento (1 ECA) • Recaída total (1 ECA)

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

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

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Qiu 2023	• Mortalidad • Recaída total • Tasa de eventos • Infección fatal (Infección grado 5)

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

Evidencia por cada desenlace:

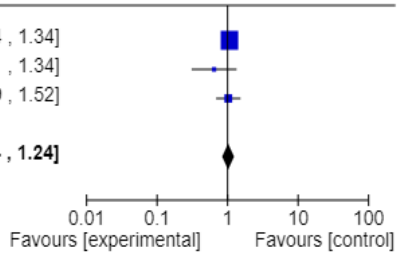
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de mortalidad fue definido como muerte por cualquier motivo.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

Mortalidad (Todos los riesgos)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Conter	133	1326	122	1293	69.2%	1.06 [0.84 , 1.34]
Moerlosse	11	206	17	205	7.0%	0.64 [0.31 , 1.34]
Qiu - todos	43	375	43	384	23.8%	1.02 [0.69 , 1.52]
Total (95% CI)		**1907**		**1882**	**100.0%**	**1.02 [0.84 , 1.24]**
Total events:	187		182			

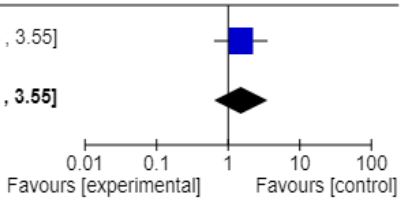
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.63, df = 2 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)
Test for subgroup differences: Not applicable



Mortalidad (Riesgo Estándar)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
Qiu - R. Standard	12	132	8	132	100.0%	1.50 [0.63 , 3.55]
Total (95% CI)		**132**		**132**	**100.0%**	**1.50 [0.63 , 3.55]**
Total events:	12		8			

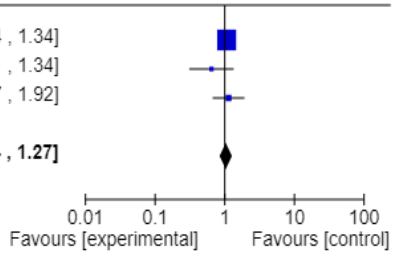
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)
Test for subgroup differences: Not applicable



Mortalidad (Riesgo intermedio)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Conter	133	1325	122	1293	77.0%	1.06 [0.84 , 1.34]
Moerlosse	11	206	17	205	7.8%	0.64 [0.31 , 1.34]
Qiu - R. Intermedio	25	193	24	210	15.2%	1.13 [0.67 , 1.92]
Total (95% CI)		**1724**		**1708**	**100.0%**	**1.03 [0.84 , 1.27]**
Total events:	169		163			

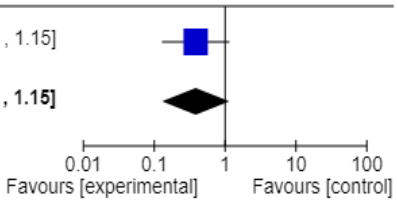
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.78, df = 2 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)
Test for subgroup differences: Not applicable



Mortalidad (Riesgo Alto)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds ratio M-H, Fixed, 95% CI
Qiu - R. Alto	6	50	11	42	100.0%	0.38 [0.13 , 1.15]
Total (95% CI)		**50**		**42**	**100.0%**	**0.38 [0.13 , 1.15]**
Total events:	6		11			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)
Test for subgroup differences: Not applicable

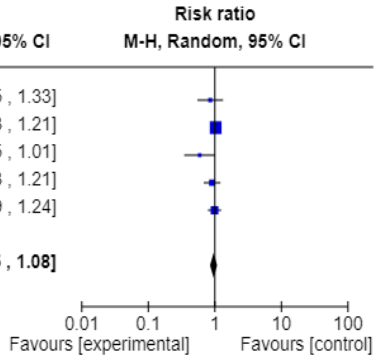


- Recaída
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de recaída fue definido como la aparición de enfermedad después de remisión completa.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

Recaída (Todos los riesgos)

Study or Subgroup	Experimental - DAR Events	Total	Control - NO DAR Events	Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Arico	28	187	39	222	7.4%	0.85 [0.55 , 1.33]
Conter	241	1293	240	1325	45.5%	1.03 [0.88 , 1.21]
Moerlosse	19	206	32	205	5.2%	0.59 [0.35 , 1.01]
Qiu - todos	70	375	79	384	16.7%	0.91 [0.68 , 1.21]
Yang - bajo riesgo	134	1481	132	1442	25.3%	0.99 [0.79 , 1.24]
Total (95% CI)		**3542**		**3578**	**100.0%**	**0.96 [0.85 , 1.08]**
Total events:	492		522			

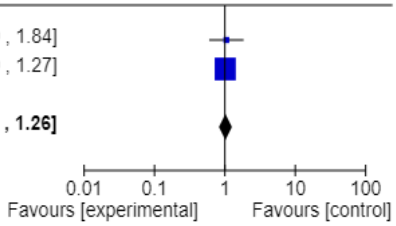
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.37, df = 4 (P = 0.36); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)
Test for subgroup differences: Not applicable



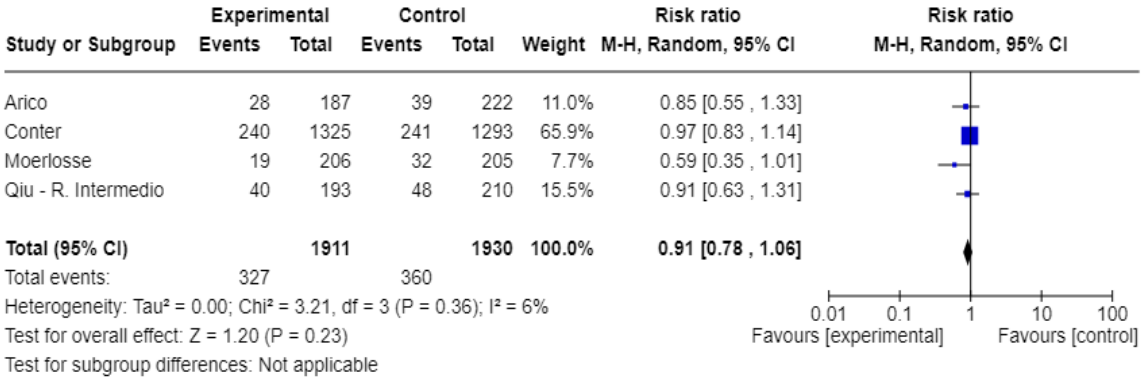
Recaída (Riesgo Estándar)

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Qiu - R. Standard	21	132	20	132	14.2%	1.05 [0.60 , 1.84]
Yang - bajo riesgo	132	1442	134	1481	85.8%	1.01 [0.80 , 1.27]
Total (95% CI)		**1574**		**1613**	**100.0%**	**1.02 [0.82 , 1.26]**
Total events:	153		154			

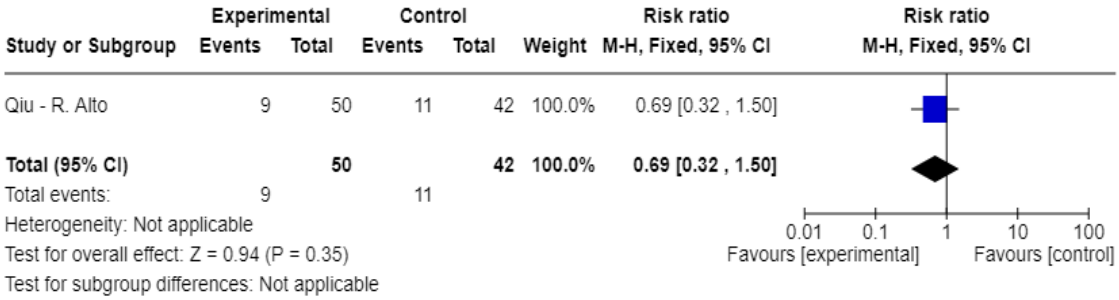
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.90); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.88)
Test for subgroup differences: Not applicable



Recaída (Riesgo intermedio)



Recaída (Riesgo Alto)

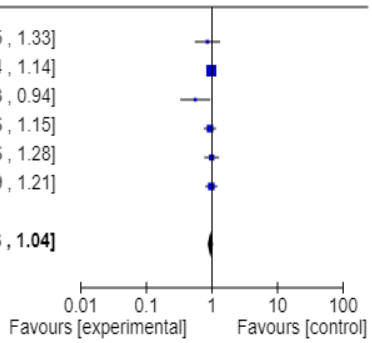


- Incidencia de eventos
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 o 10 semanas (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de eventos es un desenlace compuesto que incluye recaída, segunda malignidad y mortalidad. En algunos ECA se incluye el evento de refractariedad.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

Incidencia de eventos (Todos los riesgos)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Arico	28	187	39	222	4.6%	0.85 [0.55 , 1.33]
Conter	255	1325	255	1293	37.7%	0.98 [0.84 , 1.14]
Moerlosse	19	206	34	205	3.3%	0.56 [0.33 , 0.94]
Qiu - todos	113	375	124	384	20.5%	0.93 [0.76 , 1.15]
Yang - bajo riesgo	104	1442	108	1481	13.6%	0.99 [0.76 , 1.28]
Yang Inter/Alto riesgo	146	1071	148	1060	20.3%	0.98 [0.79 , 1.21]
Total (95% CI)		**4606**		**4645**	**100.0%**	**0.95 [0.86 , 1.04]**
Total events:	665		708			

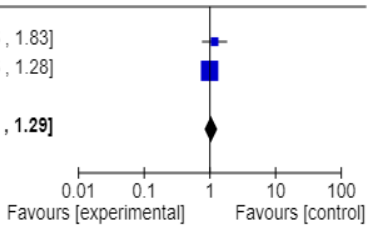
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.48, df = 5 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)
Test for subgroup differences: Not applicable



Incidencia de eventos (Riesgo Estándar)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI
Qiu - R. Standard	33	132	28	132	25.6%	1.18 [0.76 , 1.83]
Yang - bajo riesgo	104	1442	108	1481	74.4%	0.99 [0.76 , 1.28]
Total (95% CI)		**1574**		**1613**	**100.0%**	**1.03 [0.83 , 1.29]**
Total events:	137		136			

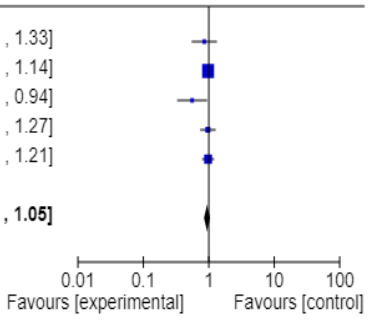
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.45, df = 1 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.30 (P = 0.77)
Test for subgroup differences: Not applicable



Incidencia de eventos (Riesgo intermedio)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
Arico	28	187	39	222	6.5%	0.85 [0.55 , 1.33]
Conter	255	1325	255	1293	47.2%	0.98 [0.84 , 1.14]
Moerlosse	19	206	34	205	6.2%	0.56 [0.33 , 0.94]
Qiu - R. Intermedio	65	193	73	210	12.8%	0.97 [0.74 , 1.27]
Yang Inter/Alto riesgo	146	1071	148	1060	27.2%	0.98 [0.79 , 1.21]
Total (95% CI)		**2982**		**2990**	**100.0%**	**0.94 [0.84 , 1.05]**
Total events:	513		549			

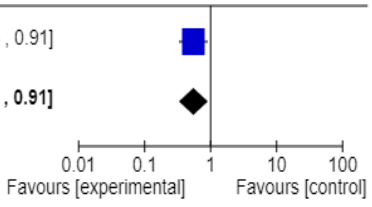
Heterogeneity: Chi² = 4.39, df = 4 (P = 0.36); I² = 9%
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)
Test for subgroup differences: Not applicable



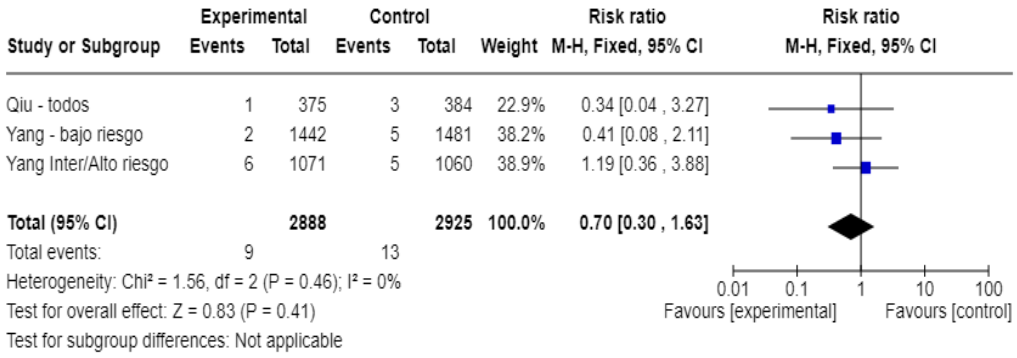
Incidencia de eventos (Riesgo Alto)

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
Qiu - R. Alto	15	50	23	42	100.0%	0.55 [0.33 , 0.91]
Total (95% CI)		**50**		**42**	**100.0%**	**0.55 [0.33 , 0.91]**
Total events:	15		23			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.34 (P = 0.02)
Test for subgroup differences: Not applicable



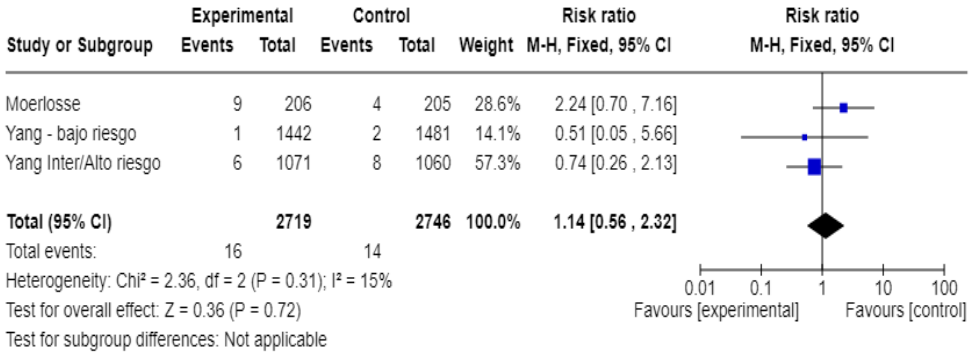
- Infección fatal
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 7, 8 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
  - El **desenlace** de infección fatal fue definido como infección grado 5, que deriva en muerte del paciente.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



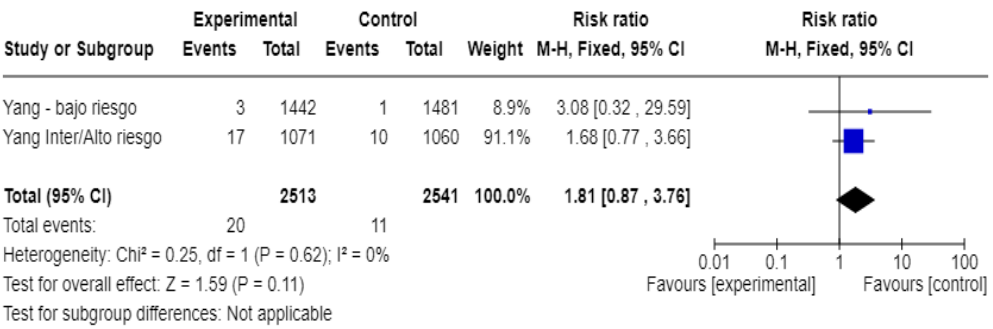
- Osteonecrosis
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.

- El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.

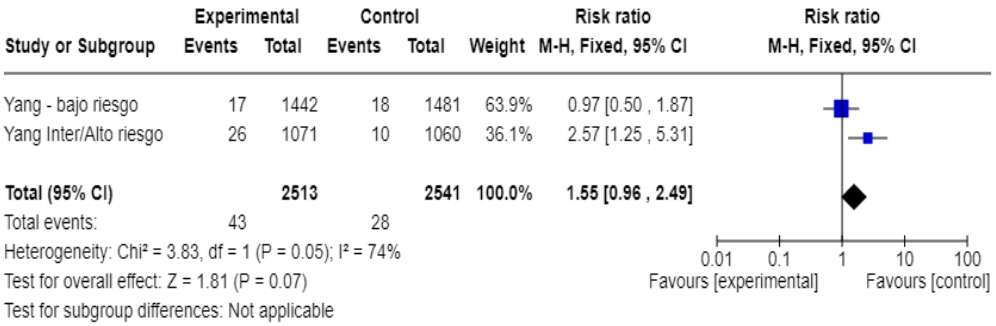
- El **desenlace** de osteonecrosis fue definido como el diagnostico de osteonecrosis de cualquier grado.
- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



- Hiperglucemia grado 3 o 4
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de Hiperglucemia grado 3 o 4 fue definido como elevación de la glucosa mayor a 250 mg/dL o 500 mg/dL.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



- Neumonía grado 3 o 4
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención** incluía pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.
    - El **desenlace** de Neumonía grado 3 o 4 fue como una neumonía severa que requiere hospitalización o amenaza la vida.
  - A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:



- Neuropatía grado 3 o 4
  - Para actualizar la RS de Guolla (2023) durante agosto del 2024 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Qiu (2023). Se realizó un nuevo MA incluyendo los estudios de la RS de Guolla (2023) y el ECA de Qiu (2023).
  - Los estudios incluido tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron pacientes con LLA entre 0-18 años en remisión completa antes de iniciar mantenimiento.
    - La **intervención incluía** pulsos de VCR/DEX que comprendía DEX 6 mg/m2/día por una semana + VCR 1,5 mg/m2 una vez a la semana. Un pulso se brindaba cada 8 o 10 (cada estudio tuvo diferente intervalo). Los pulsos se daban concomitantemente con 6-MP + MTX o se iniciaba con 6-MP + MTX, para luego brindar solo los pulsos de VCR/DEX desde la semana 8. Las últimas semanas de la fase de mantenimiento se daba solo 6-MP + MTX.
    - El **comparador** fue solo 6-MP (50 mg/m2) diarios y MTX (20 mg/m2) durante toda la fase de mantenimiento.

- El **desenlace** de Neuropatía grado 3 o 4 fue definido como el impacto en la funcionalidad del paciente y su calidad de vida.

- A continuación, se presentan los resultados de los MA según estratificación de riesgo:

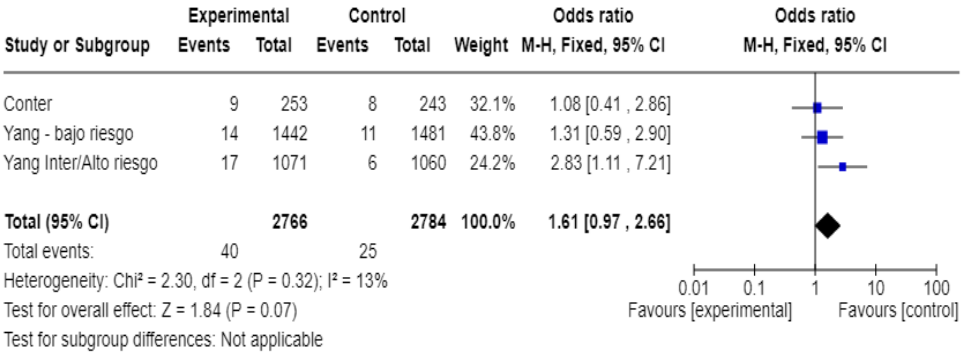


Tabla de Resumen de la Evidencia *(Summary of Findings - SoF)*:

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de mantenimiento
Intervención: Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato
Comparador: Solo mercaptopurina y metotrexato
Autora: Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:

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

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

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

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

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo, **DM:** Diferencia de medias
*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.
**Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

Presentación

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?	
Población:	Pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en fase de mantenimiento
Intervención:	Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato
Comparador:	Mercaptopurina y metotrexato
Desenlaces:	Críticos: • Mortalidad • Recaída • Calidad de vida • Infección fatal • Osteonecrosis Importantes: • Tasa de eventos • Hiperglicemia grado 3 o 4 • Neumonía grado 3 o 4 • Neuropatía grado 3 o 4
Escenario:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación de cada criterio

1. Magnitud de los beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio

El GEG consideró que los beneficios variaban y por ende, se decidió emitir dos juicios, uno para el grupo de riesgo estándar e intermedio y otro para el grupo de riesgo alto.

Riesgo estándar e intermedio

● Trivial
○ Pequeño
○ Moderado
○ Grande
○ Varía
○ Se desconoce

Evidencia

Riesgo estándar e intermedio

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Mortalidad **Todos los riesgos** (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	**RR: 1.02** (0.84 a 1.24)	**2 más por 1000** (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Mortalidad **Riesgo Bajo** (mediana 6 años)	1 ECA	**RR: 1.50** (0.63 a 3.55)	**30 más por 1000** (de 22 menos a 155 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA
Mortalidad **Riesgo intermedio** (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	**RR: 1.03** (0.84 a 1.27)	**3 más por 1000** (de 15 menos a 26 más)	⊕⊕◯◯ BAJA

Consideraciones adicionales

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).

Riesgo alto

○ Trivial
● Pequeño
○ Moderado
○ Grande
○ Varía
○ Se desconoce

Recaída **Todos los riesgos** (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	**RR: 0.96** (0.85 a 1.08)	**6 menos por 1000** (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Recaída **Riesgo Bajo** (mediana entre e.7 a 6 años)	2 ECA	**RR 1.02** (0.82 a 1.26)	**2 más por 1000** (de 17 menos a 25 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Recaída **Riesgo intermedio** (mediana entre 4.7 y 7.3 años)	4 ECA	**RR 0.91** (0.78 a 1.06)	**17 menos por 1000** (de 41 menos a 11 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO
Calidad de Vida	No se encontró evidencia para el desenlace			
Tasa de eventos **Todos los riesgos** (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	**RR 0.95** (0.86 a 1.04)	**8 menos por 1000** (de 21 menos a 6 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Tasa de eventos **Riesgo Bajo** (mediana entre 3.7 a 6 años)	2 ECA	**RR 1.03** (0.83 a 1.29)	**3 más por 1000** (de 14 menos a 24 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Tasa de eventos **Riesgo intermedio** (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	**RR 0.94** (0.84 a 1.05)	**11 menos por 1000** (de 29 menos a 9 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO

Riesgo Alto

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Mortalidad **Todos los riesgos** (mediana entre 4.7 y 6.3 años)	3 ECA	**RR: 1.02** (0.84 a 1.24)	**2 más por 1000** (de 15 menos a 23 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Mortalidad **Riesgo Alto** (mediana 6 años)	1 ECA	**RR: 0.38** (0.13 a 1.15)	**162 menos por 1000** (de 228 menos a 39 más)	⊕⊕◯◯ BAJA
Recaída **Todos los riesgos** (mediana entre 3.7 y 7.3 años)	5 ECA	**RR: 0.96** (0.85 a 1.08)	**6 menos por 1000** (de 22 menos a 12 más)	⊕⊕◯◯ BAJA

En pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto en fase de mantenimiento, los **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).

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

2. Magnitud de los daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio

○ Grande
○ Moderado
○ Pequeño
● Trivial
○ Varía
○ Se desconoce

Evidencia

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Infección fatal	2 ECA	**RR 0.70** (0.30 a 1.63)	**1 menos por 1000** (de 3 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Osteonecrosis	2 ECA	**RR 1.14** (0.56 a 2.32)	**1 más por 1000** (de 2 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Hiperglucemia grado 3 o 4	1 ECA	**RR 1.81** (0.87 a 3.76)	**4 más por 1000** (de 1 menos a 12 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Neumonía grado 3 o grado 4	1 ECA	**RR 1.55** (0.96 a 2.49)	**6 más por 1000 (**de 0 menos a 16 más)	⊕○○○ MUY BAJA
Neuropatía grado 3 o grado 4	2 ECA	**RR 1.61** (0.97 a 2.66)	**5 más por 1000** (de 0 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Consideraciones adicionales

En este caso, debido a que no teníamos datos para cada estrato de riesgo, el GEG consideró emitir un juicio para todos los riesgos.

Por ende, en pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento, los **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)

3. Certeza global de la evidencia
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio

● Muy baja
○ Baja
○ Moderada
○ Alta
○ Ningún estudio incluido

Evidencia

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Mortalidad	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA
Recaída	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA
Tasa de eventos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA
Infección fatal	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA

Consideraciones adicionales

Entre los desenlaces críticos (mortalidad, recaída y efectos adversos), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

Osteonecrosis	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	
Hiperglucemia grado 3 o 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	
Neumonía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	
Neuropatía grado 3 o grado 4	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA	

4. Información disponible de los desenlaces:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Sí		El GEG consideró que se contó con evidencia para la mayoría de los desenlaces críticos e importantes considerados. No se obtuvo información para el desenlace de calidad de vida. Por ende, concluyeron que sí se consideraron los desenlaces importantes/críticos.

5. Balance de los beneficios y daños:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Debido a que el GEG consideró que los beneficios variaban, el balance de efecto también variaría por cada estrato de riesgo. Por ende, se decidió emitir dos juicios, uno para el grupo de riesgo estándar e intermedio y otro para el grupo de riesgo alto. **Riesgo estándar e intermedio** ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ● No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce **Riesgo alto**	**Riesgo estándar e intermedio** **Criterio** / **Juicio** Beneficios: Trivial Daños: Trivial Desenlaces importantes para los pacientes: Sí Certeza de la evidencia: Muy baja **Riesgo Alto** **Criterio** / **Juicio** Beneficios: Pequeño Daños: Trivial Desenlaces importantes para los pacientes: Sí Certeza de la evidencia: Muy baja	Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance de los efectos en el estrato de riesgo estándar o intermedio probablemente no favorece a la intervención ni al comparador. Por otro lado, el GEG consideró que, a diferencia del grupo de riesgo estándar o intermedio, el balance de efectos para el grupo de riesgo alto probablemente favorecería a la intervención ya que consideró que los beneficios serían pequeños y los daños triviales.

○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		

6. Uso de recursos (costos)
¿Qué tan grandes son los costos de la intervención frente al comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ La intervención implica costos extensos con respecto al comparador ○ La intervención implica costos moderados con respecto al comparador ● Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas) ○ La intervención implica ahorros moderados con respecto al comparador ○ La intervención implica ahorros extensos respectos al comparador	(ver tabla interna)	Tomando en cuenta los costos del uso de recursos y del manejo de los efectos adversos priorizados, el GEG consideró que la adición de 12,768.00 soles al año no generaría un impacto significativo, y por ende, la intervención y el comparador tendrían costos similares.

Desenlaces	Costo de la intervención por paciente	Costo del comparador por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)
Uso de Recurso	S/ 277.61	S/ 251.58	S/ 26 más por cada paciente	S/ 2,600.00
Eventos adversos serios	Osteonecrosis 0.6% Neuropatía, motor o sensorial 1.4% Neumonía 1.7% Hiperglicemia 0.8% Costo: S/ 310.28	Osteonecrosis 0.5% Neuropatía, motor o sensorial 0.9% Neumonía 1.1% Hiperglicemia 0.4% Costo: S/ 208.60	S/ 101.68 más por cada paciente	S/ 10,168.00
	Costo Total		S/ 127.68	S/ 12,768.00
	UIT		0.02	2.48

7. Aceptabilidad:
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	El estudio de Tulstrup et al 2016 (71), concluyó que los padres de los pacientes menores tienden a aceptar más los tratamientos intensificados que los pacientes de entre 7 a 12 años que suelen rechazar más los tratamientos intensificados.	Personal de salud: - Los pulsos de VCR + DXM son actualmente administrado por un grupo de los profesionales de salud, especialmente en pacientes de riesgo alto, por lo que sería un tratamiento aceptado. Pacientes: - Según la evidencia encontrada y la experiencia de los miembros del GEG, la aceptabilidad de intensificar o aumentar el tratamiento variaría según el grupo etario. A mayor edad, mayor probabilidad de

		rechazar el tratamiento intensificado. Tomando en cuenta todo ello, el GEG consideró que la intervención probablemente sería aceptable.
8. Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	**Evidencia**	**Consideraciones adicionales**
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce	**Disponibilidad y restricciones:** Los fármacos están disponibles en el PNUME, y son usados por un grupo de profesionales de salud.	**Disponibilidad real:** El GEG consideró que los fármacos están disponibles en el PNUME. **Personal e infraestructura:** El GEG consideró que la intervención requiere de especialistas para poder ser brindada y monitorizada adecuadamente. Lo que podría llevar a que se centralice la atención en los lugares donde se disponen de dichos especialistas. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención sí sería factible.

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

	JUICIOS					
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí

RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Resumen de los juicios para el estrato de riesgo alto

	JUICIOS					
BENEFICIOS	Se desconoce	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande
DAÑOS	Se desconoce	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial
CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta
INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA LOS DESENLACES		No				Sí
BALANCES DE LOS BENEFICIOS Y DAÑOS	Se desconoce	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
USO DE RECURSOS		La intervención implica costos extensos con respecto al comparador	La intervención implica costos moderados con respecto al comparador	Intervención y comparador implican costos similares (diferencias pequeñas)	La intervención implica ahorros moderados respecto al comparador	La intervención implica ahorros extensos con respecto al comparador
ACEPTABILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
FACTIBILIDAD		No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí
RECOMENDACIÓN FINAL	No emitir recomendación	Recomendación fuerte a favor del comparador	Recomendación condicional a favor del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención o del comparador	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	**Recomendación y consideraciones adicionales**
<u>Recomendación para el grupo de riesgo estándar e intermedio</u>	
Dirección: En pacientes menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda en fase de mantenimiento, los beneficios y daños de la intervención en comparación con el uso del comparador se consideraron triviales, debido a que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los desenlaces de interés. Por lo tanto, el balance de los efectos no favoreció ni a la intervención ni al comparador. Sin embargo, considerando el uso de una menor cantidad de medicación, el GEG emitió una recomendación a favor del uso de mercaptopurina en combinación con metotrexato.	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** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯

Fuerza: Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***.	
<u>Recomendación para el grupo de riesgo alto</u>	
Dirección: En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto en fase de mantenimiento, los beneficios de la intervención en comparación con el uso del comparador se consideraron pequeños (aunque se evidenció una reducción significativa en la tasa de eventos). Por otro lado, los daños fueron considerados triviales, dado que no se observaron diferencias significativas. En consecuencia, el balance de los efectos probablemente favoreció a la intervención. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación ***a favor*** de la intervención. **Fuerza:** Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***. <u>Consideraciones adicionales</u>: El GEG decidió incluir una consideración adicional para especificar la dosis de los pulsos de vincristina y dexametasona, basada en la evidencia disponible (67).	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. **Recomendación condicional a favor de la intervención** **Certeza de la evidencia: muy baja** ⊕◯◯◯ <u>Consideraciones adicionales</u>: • 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)?

Introducción

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

Definir cuándo el TPH es la mejor opción en niños con LLA requiere una evaluación constante del riesgo de recaída y de la efectividad de la quimioterapia. Con los rápidos avances en las herramientas diagnósticas y los enfoques terapéuticos, como la medicina genómica y la inmunoterapia, los médicos deben mantenerse actualizados para determinar en qué casos el trasplante ofrece la mejor oportunidad de curación.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
7	Pacientes pediátricos con LLA	Criterios de trasplante de Progenitoras Hematopoyéticas	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Remisión completa • Calidad de vida Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad

Búsqueda de RS

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda *de novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. En ausencia de RS para la población de pacientes pediátricos con LLA, se decidió realizar una búsqueda de ECA (**Anexo N° 1 y 2**). Sin embargo, al no encontrarse alguna RS ni estudios primarios que incluyeran los componentes de nuestra pregunta PICO se decidió formular una buena práctica clínica para responder la pregunta clínica.

Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Justificación	BPC
Evidencia: 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 Guía de Práctica Clínica (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 menores de 18 años con LLA que presentan indicaciones específicas para el TPH. El GEG realizó un análisis comparativo de las indicaciones para el TPH en pacientes	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.

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 menores de 18 años 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, 72, 73). 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 riesgo alto 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 (73). 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 (74).

Por último, los pacientes clasificados como de riesgo alto según la guía IC-BFM2009, que

- 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:

Enfermedad mínima residual	
EMR negativo	< 0.01 % blastos patológicos
EMR positivo	> 0.01 % blastos patológicos

Los candidatos a trasplante serán evaluados por los centros especializados en trasplantes para decidir si tienen las condiciones necesarias para recibir el trasplante.

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 (75-77).	

V. PLAN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN TODAY: World Helath 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. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of clinical medicine. 2021;10(9).
23. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). Blood. 2007;109(3):926-35.
24. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(5):551-65.
25. National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: National Comprehensive Cancer Network; 2024.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Schrappe M. INTERNATIONAL COLLABORATIVE TREATMENT PROTOCOL FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. Kiel: AIEOP-BFM ALL 2009; 2015.
30. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v69-v82.
31. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. Drugs. 2019;79(7):767-77.
32. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015;16(16):1677-90.
33. Van Trimpont M, Peeters E, De Visser Y, Schalk AM, Mondelaers V, De Moerloose B, et al. Novel Insights on the Use of L-Asparaginase as an Efficient and Safe Anti-Cancer Therapy. Cancers. 2022;14(4).
34. Instituto Nacional de Salud (Perú). Asparaginasa pegilada en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico. . Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº 20 - 2024. ed. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, InstitutoNacional de Salud; 2024.
35. Gutiérrez-Restrepo J. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. Iatreia. 2021;34(2):137-50.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood. 2003;101(10):3809-17.
42. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. Medical and pediatric oncology. 1991;19(4):269-75.
43. Bertrand Y, Suciu S, Benoit Y, Robert A, Nelken B, Uyttebroeck A, et al. Dexamethasone (DEX)(6mg/sm/d) and prednisolone (PRED)(60mg/sm/d) in induction therapy of childhood ALL are equally effective: results of the 2nd interim analysis of EORTC Trial 58951. Blood. 2008;112(11):8.
44. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard-and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(27):6489-98.
45. Schrappe M, Zimmermann M, Möricke A, Mann G, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). Blood. 2008;112(11):7.
46. Mattano Jr LA, Nachman JB, Devidas M, Winick N, Raetz E, Carroll WL, et al. Increased Incidence of Osteonecrosis (ON) with a Dexamethasone (DEX) Induction for High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (HR-ALL): A Report from the Children's Oncology Group (COG). Blood. 2008;112(11):898.
47. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. British journal of haematology. 2005;129(6):734-45.
48. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(9):1202-10.
49. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. Advances in experimental medicine and biology. 2020;1257:181-92.

50. 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.
51. 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.
52. Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). British journal of haematology. 1991;78(2):187-96.
53. van der Does-van den Berg A, van Wering ER, Suciu S, Solbu G, van 't Veer MB, Rammeloo JA, et al. Effectiveness of rubidomycin in induction therapy with vincristine, prednisone, and L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphocytic leukemia: results of a Dutch phase III study (ALL V). A report on behalf of the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). The American journal of pediatric hematology/oncology. 1989;11(2):125-33.
54. van der Does-van den Berg A, de Koning J, Reerink H, de Vries JA, van Zanen GE. [Acute lymphatic leukemia in children in the Netherlands; study ALL I, 1972-1973; Dutch Childhood Leukemia Study Group]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 1975;119(38):1445-51.
55. Ariffin H, Chiew EKH, Oh BLZ, Lee SHR, Lim EH, Kham SKY, et al. Anthracycline-Free Protocol for Favorable-Risk Childhood ALL: A Noninferiority Comparison Between Malaysia-Singapore ALL 2003 and ALL 2010 Studies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023;41(20):3642-51.
56. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. The Lancet Oncology. 2008;9(3):257-68.
57. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(14):1663-9.
58. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. Leukemia. 2010;24(2):285-97.
59. 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.
60. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. NIH Publication No. 09-5410. Bethesda: National Institutes of Health; 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
61. Olmos-Jiménez R, Díaz-Carrasco MS, Galera-Miñarro A, Pascual-Gazquez JF, Espuny-Miró A. Evaluation of standardized triple intrathecal therapy toxicity in oncohematological pediatric patients. International journal of clinical pharmacy. 2017;39(1):126-32.
62. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008;112(5):1646-54.
63. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. Journal of pediatric hematology/oncology. 2014;36(7):503-17.
64. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Pediatric clinics of North America. 2008;55(1):1-20, ix.

65. 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.
66. 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.
67. Qiu KY, Wang JY, Huang LB, Li CG, Xu LH, Liu RY, et al. Vincristine and dexamethasone pulses in addition to maintenance therapy among pediatric acute lymphoblastic leukemia (GD-ALL-2008): An open-label, multicentre, randomized, phase III clinical trial. American journal of hematology. 2023;98(6):869-80.
68. De Moerloose B, Suciu S, Bertrand Y, Mazingue F, Robert A, Uyttebroeck A, et al. Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. Blood. 2010;116(1):36-44.
69. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Barisone E, Biondi A, Casale F, et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(2):283-9.
70. Yang W, Cai J, Shen S, Gao J, Yu J, Hu S, et al. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Oncology. 2021;22(9):1322-32.
71. Tulstrup M, Larsen HB, Castor A, Rossel P, Grell K, Heyman M, et al. Parents' and Adolescents' Preferences for Intensified or Reduced Treatment in Randomized Lymphoblastic Leukemia Trials. Pediatric blood & cancer. 2016;63(5):865-71.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.

VII. ANEXOS

VII.1 Anexo Nº 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El 17 de mayo de 2024, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica

Detalles de la búsqueda:

Reporte de búsqueda electrónica en repositorios y organismos elaboradores

Repositorios y organismos elaboradores	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados
Guidelines International Network: G-I-N Library	leukemia	-	0
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Leukemia lynphoblastic	-	0
BIGG-REC: Recomendaciones GRADE de OPS/OMS para el ODS-3	“Leucemia”	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2023	1
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia	"leucemia"	Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2023	1
Ministerio de Salud de Chile	"leucemia"	Guía de Práctica Clínica Leucemias en menores de 15 años. 2024	1
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud	"leucemia"	Guía de práctica clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda. 2019	1
National Comprehensive Cancer Network	“Leukemia”	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	1

Guías identificadas a partir de la búsqueda electrónica

Luego de eliminar duplicados se identificaron las siguientes GPC:

Nº	Elaborador	Nombre de la Guía	País / región	Año de publicación
1	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda	Perú	2019
2	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	Colombia	2023
3	Ministerio de Salud de Chile	Guía de Práctica Clínica Leucemias en menores de 15 años.	Chile	2024

Evaluación de la calidad de las GPC preseleccionadas mediante la herramienta AGREE-II:

N°	Nombre de la GPC	Dominio 1: Alcance y objetivos	Dominio 2: Participación de los implicados	Dominio 3: Rigor en la elaboración	Dominio 4: Claridad de la presentación	Dominio 5: Aplicabilidad	Dominio 6: Independencia editorial
1	Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda	100%	70%	90%	100%	70%	85%
2	Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes	100%	55%	50%	60%	71%	85%
3	Guía de Práctica Clínica Leucemias en menores de 15 años.	70%	55%	60%	70%	65%	85%

VII.2 Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- **ECA:** Ensayos clínicos aleatorizados
- **RS:** Revisiones sistemáticas
- **EO:** Estudio observacional
- **ECNA:** Ensayo clínico no aleatorizado

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
1	Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda	Protocolos de estratificación de riesgo	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Eventos adversos serios Importantes: • Sobrevida libre de eventos • Remisión completa

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a junio 2024	• PubMed: 101 • CENTRAL: 1 • LILACS:1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 0	PICO N° 1	2	0
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de ECA	Desde el inicio de los tiempos a junio 2024	• PubMed: 1160 • LILACS:3 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 2	PICO N° 1	3	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	("Antineoplastic Protocols"[Mesh] OR Protocol*[TIAB] OR Regimen*[TIAB] OR "fralle 93"[TIAB] OR "all 97"[TIAB] OR "all 6"[TIAB] OR "all 7"[TIAB] OR "all 8"[TIAB] OR "all 9"[TIAB] OR "all xh 99"[TIAB] OR dcog[TIAB] OR bfm[TIAB] OR "ccg"[TIAB] OR "lala 94"[TIAB] OR "ukall xii"[TIAB] OR e2993[TIAB] OR hovon[TIAB] OR gmall[TIAB] OR pethema[TIAB] OR mrc[TIAB] OR calgb[TIAB] OR hkall97[TIAB] OR gatla[TIAB] OR tccsg[TIAB] OR "hyper CVAD"[TIAB] OR tpog[TIAB] OR "graall 2003"[TIAB] OR COG[TIAB] OR "Italian Cooperative"[tiab] OR AIEOP[tiab])
#3	Desenlace	
#4	Tipo de estudio	((((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Cochrane reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leukemia:ti,ab,kw OR leukaemia:ti,ab,kw
#2		lymphoblastic:ti,ab,kw OR lymphocitic:ti,ab,kw
#3		children:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw
#4		#1 AND #2 AND #3
#5	Intervención	MeSH descriptor: [Antineoplastic Protocols] explode all trees
#6		protocol:ti,ab OR regimen:ti,ab OR "fralle 93":ti,ab OR "all 97":ti,ab OR "all 6":ti,ab OR "all 7":ti,ab OR "all 8":ti,ab OR "all 9":ti,ab OR "all xh 99":ti,ab OR dcog:ti,ab OR bfm:ti,ab OR "ccg":ti,ab OR "lala 94":ti,ab OR "ukall xii":ti,ab OR e2993:ti,ab OR hovon:ti,ab OR gmall:ti,ab OR pethema:ti,ab OR mrc:ti,ab OR calgb:ti,ab OR hkall97:ti,ab OR gatla:ti,ab OR tccsg:ti,ab OR "hyper CVAD":ti,ab OR tpog:ti,ab OR "graall 2003":ti,ab OR COG:ti,ab OR "Italian Cooperative":ti,ab OR AIEOP:ti,ab
#7		#5 OR #6
#8	Término final	#4 AND #7

Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Systematic reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leucemia AND (linfoblastica OR linfoide OR linfoma) AND (pediatrico OR niños) AND
#2	Intervención	(protocolo OR regimen)
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1: Búsqueda A		
1	Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. Blood, 126(3), 346–353. https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627414	No compara diferentes protocolos de estratificación de riesgo
2	Cheung, Y. T., & Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. Neuroscience and biobehavioral reviews, 53, 108–120. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.016	No compara diferentes protocolos de estratificación de riesgo

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 1: Búsqueda A		
-	---	---

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	("Antineoplastic Protocols"[Mesh] OR Protocol*[TIAB] OR Regimen*[TIAB] OR "fralle 93"[TIAB] OR "all 97"[TIAB] OR "all 6"[TIAB] OR "all 7"[TIAB] OR "all 8"[TIAB] OR "all 9"[TIAB] OR "all xh 99"[TIAB] OR dcog[TIAB] OR bfm[TIAB] OR "ccg"[TIAB] OR "lala 94"[TIAB] OR "ukall xii"[TIAB] OR e2993[TIAB] OR hovon[TIAB] OR gmall[TIAB] OR pethema[TIAB] OR mrc[TIAB] OR calgb[TIAB] OR hkall97[TIAB] OR gatla[TIAB] OR tccsg[TIAB] OR "hyper

		CVAD"[TIAB] OR tpog[TIAB] OR "graall 2003"[TIAB] OR COG[TIAB] OR "Italian Cooperative"[tiab] OR AIEOP[tiab])
#3	Desenlace	
#4	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Clinical trial		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leucemia AND (linfoblastica OR linfoide OR linfoma) AND (pediatrico OR niños) AND
#2	Intervención	(protocolo OR regimen)
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1: Búsqueda B		
1	Das, N., Banavali, S., Bakhshi, S., Trehan, A., Radhakrishnan, V., Seth, R., Arora, B., Narula, G., Sinha, S., Roy, P., Gogoi, M. P., Chatterjee, S., Abraham, B., Das, P., Saha, V., & Krishnan, S. (2022). Protocol for ICiCLe-ALL-14 (InPOG-ALL-15-01): a prospective, risk stratified, randomised, multicentre, open label, controlled therapeutic trial for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia in India. Trials, 23(1), 102. https://doi.org/10.1186/s13063-022-06033-1	No compara diferentes protocolos de estratificación de riesgo
2	Locatelli, F., Valsecchi, M. G., Möricke, A., Zimmermann, M., Gruhn, B., Biondi, A., Kulozik, A. E., Silvestri, D., Bodmer, N., Putti, M. C., Burdach, S., Micalizzi, C., Teigler-Schlegel, A., Ritter, J., Pession, A., Cario, G., Bielack, S., Basso, G., Klingebiel, T., Vinti, L., … Schrappe, M. (2017). Protocol II vs protocol III given twice during reinduction therapy in children with medium-risk ALL. Blood, 130(19), 2146–2149. https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782086	No compara diferentes protocolos de estratificación de riesgo
3	Rabin, K. R., & Poplack, D. G. (2011). Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. Oncology (Williston Park, N.Y.), 25(4), 328–335.	No es ECA

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 1: Búsqueda B		
-	---	---

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
3	Pacientes pediátricos con LLA en fase de inducción	Dexametasona/ Prednisona	Críticos: • Mortalidad • Recaída • Muerte durante la inducción • Osteonecrosis • Sepsis Importantes: • Tasa de recaída del sistema nervioso central • Tasa de recaída de médula ósea • Tasa de recaída testicular • Tasa de eventos • Función cognitiva

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a junio 2024	• PubMed: 9 • CENTRAL: 1 • LILACS: 1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 09	PICO N° 3	3	1
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3	Búsqueda de novo de ECA	Desde el año 2011 a Junio del 2024	• PubMed: 34 • CENTRAL: 63 • LILACS: 1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 82	PICO N°3	5	4

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: ● Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención /Comparación	(Dexamethasone [MH] OR Hexadecadrol [MH] OR Methylfluorprednisolone [MH] OR Oradexon [MH] OR Millicorten [MH] OR Hexadrol [MH] OR Dexasone [MH] OR Decaspray [MH] OR Decameth [MH] OR Decaject-L.A. [MH] OR Decaject L.A. [MH] OR Decaject [MH] OR Dexpak [MH] OR Maxidex [MH] OR Dexamethasone [TIAB] OR Hexadecadrol [TIAB] OR Methylfluorprednisolone [TIAB] OR Oradexon [TIAB] OR Millicorten [TIAB] OR Hexadrol [TIAB] OR Dexasone [TIAB] OR Decaspray [TIAB] OR Decameth [TIAB] OR Decaject-L.A. [TIAB] OR Decaject L.A. [TIAB] OR Decaject [TIAB] OR Dexpak [TIAB] OR Maxidex [TIAB] OR Dexamethasone [OT] OR Hexadecadrol [OT] OR Methylfluorprednisolone [OT] OR Oradexon [OT] OR Millicorten [OT] OR Hexadrol [OT] OR Dexasone [OT] OR Decaspray [OT] OR Decameth [OT] OR Decaject-L.A. [OT] OR Decaject L.A. [OT] OR Decaject [OT] OR Dexpak [OT] OR Maxidex [OT]) AND (Prednisone [MH] OR Dehydrocortisone [MH] OR delta-Cortisone [MH] OR Cortancyl [MH] OR Panafcort [MH] OR Deltasone [MH] OR Encortone [MH] OR Encorton [MH] Enkortolon [MH] OR Kortancyl [MH] OR Liquid Pred [MH] OR Meticorten [MH] OR Pronisone [MH] OR Ultracorten [MH] OR Apo-Prednisone [MH] OR Cortan [MH] OR Cutason [MH] OR Decortin [MH] OR Dacortin [MH] OR Decortisyl [MH] OR Orasone [MH] OR Panasol [MH] OR Predni Tablinen [MH] OR Prednidib [MH] OR Predniment [MH] OR Prednison Acsis [MH] OR Acsis, Prednison [MH] OR Prednison Galen [MH] OR Prednison Hexal [MH] OR Rectodelt [MH] OR Sone [MH] OR Sterapred [MH] OR Winpred [MH] OR Prednisone [TIAB] OR Dehydrocortisone [TIAB] OR delta-Cortisone [TIAB] OR Cortancyl [TIAB] OR Panafcort [TIAB] OR Deltasone [TIAB] OR Encortone [TIAB] OR Encorton [TIAB] OR "Liquid Pred" [TIAB] OR Meticorten [TIAB] OR Pronisone [TIAB] OR Ultracorten [TIAB] OR Apo-Prednisone [TIAB] OR Cortan [TIAB] OR Decortin [TIAB] OR Dacortin [TIAB] OR Decortisyl [TIAB] OR Orasone [TIAB] OR Panasol [TIAB] OR Prednidib [TIAB] OR Prednison Acsis [TIAB] OR Rectodelt [TIAB] OR Sone [TIAB] OR Sterapred [TIAB] OR Winpred [TIAB] OR Prednisone [OT] OR Dehydrocortisone [OT] OR delta-Cortisone [OT] OR Panafcort [OT] OR Deltasone [OT] OR Encortone [OT] OR Encorton [OT] OR Liquid Pred [OT] OR Meticorten [OT] OR Ultracorten [OT] OR Apo-Prednisone [OT] OR Cortan [OT] OR Decortin [OT] OR Dacortin [OT] OR Decortisyl [OT] OR Orasone [OT] OR Panasol [OT] OR Prednidib [OT] OR Rectodelt [OT] OR Sone [OT] OR Sterapred [OT] OR Winpred [OT])

#3	Tipo de estudio	((((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))))
#4	Término final	#1 AND 2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Junio 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	([mh Dexamethasone] OR [mh Hexadecadrol] OR [mh Methylfluorprednisolone] OR [mh Oradexon] OR [mh Millicorten] OR [mh Hexadrol] OR [mh Dexasone] OR Dexamethasone:ti,ab OR Hexadecadrol:ti,ab OR Methylfluorprednisolone:ti,ab OR Oradexon:ti,ab OR Millicorten:ti,ab OR Hexadrol:ti,ab OR Dexasone:ti,ab OR Dexamethasone:kw OR Hexadecadrol:kw OR Methylfluorprednisolone:kw OR Oradexon:kw OR Millicorten:kw OR Hexadrol:kw OR Dexasone:kw)
#3	Comparación	([mh Prednisone] OR [mh Dehydrocortisone] OR Prednisone:ti,ab OR Dehydrocortisone:ti,ab OR Prednisone:kw OR Dehydrocortisone:kw)
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: Junio 2024		
Filtros: • Lilacs		
	Descripción	**Término**
#1	Población	Leucemia OR Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
#2	Intervención	(niños)
#3	Comparación	((dexametasona) AND (prednisona))

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3: Búsqueda A		
1	Rensen N, Gemke R, Van Dalen E, Rotteveel, J, Kaspers G. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for Childhood acute lymphoblastic leukaemia (Review). Cochrane Database od Systematic Review. 2017;11.	No evalúa los desenlaces priorizados

2	Warris L, Van den H, Den Hoed M, Arsen F, Pieters R, Van den Akker E. Does Dexamethasone induce more neuropsychological side effect tan prednisone in pediatric acute Lymphoblastic Leukemia? A Sustematic Review. 2014; 61:1313-1318.	No evalúa los desenlaces priorizados

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 3: Búsqueda A		
1	Teuffel O, Kuster S, Hunger S, Conter V, Hitzler J, Ethier M, Shah P, Beyene J, Sung L. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy un Childhood acute Lymphoblastic Leukemia: a systemtic review and meta-analysis. 2011; 1-7.	RS

Búsqueda B: Búsqueda de ECA para las preguntas PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: Junio 2024		
Filtros: ● Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab]))
#2	Intervención/ Comparación	(Dexamethasone [MH] OR Hexadecadrol [MH] OR Methylfluorprednisolone [MH] OR Oradexon [MH] OR Millicorten [MH] OR Hexadrol [MH] OR Dexasone [MH] OR Decaspray [MH] OR Decameth [MH] OR Decaject-L.A. [MH] OR Decaject L.A. [MH] OR Decaject [MH] OR Dexpak [MH] OR Maxidex [MH] OR Dexamethasone [TIAB] OR Hexadecadrol [TIAB] OR Methylfluorprednisolone [TIAB] OR Oradexon [TIAB] OR Millicorten [TIAB] OR Hexadrol [TIAB] OR Dexasone [TIAB] OR Decaspray [TIAB] OR Decameth [TIAB] OR Decaject-L.A. [TIAB] OR Decaject L.A. [TIAB] OR Decaject [TIAB] OR Dexpak [TIAB] OR Maxidex [TIAB] OR Dexamethasone [OT] OR Hexadecadrol [OT] OR Methylfluorprednisolone [OT] OR Oradexon [OT] OR Millicorten [OT] OR Hexadrol [OT] OR Dexasone [OT] OR Decaspray [OT] OR Decameth [OT] OR Decaject-L.A. [OT] OR Decaject L.A. [OT] OR Decaject [OT] OR Dexpak [OT] OR Maxidex [OT]) AND (Prednisone [MH] OR Dehydrocortisone [MH] OR delta-Cortisone [MH] OR Cortancyl [MH] OR Panafcort [MH] OR Deltasone [MH] OR Encortone [MH] OR Encorton [MH] Enkortolon [MH] OR Kortancyl [MH] OR Liquid Pred [MH] OR Meticorten [MH] OR Pronisone [MH] OR Ultracorten [MH] OR Apo-Prednisone [MH] OR Cortan [MH] OR Cutason [MH] OR Decortin [MH] OR Dacortin [MH] OR Decortisyl [MH] OR Orasone [MH] OR Panasol [MH] OR Predni Tablinen [MH] OR Prednidib [MH] OR Predniment [MH] OR Prednison Acsis [MH] OR Acsis, Prednison [MH] OR Prednison Galen [MH] OR Prednison Hexal [MH] OR Rectodelt [MH] OR Sone [MH] OR Sterapred [MH] OR Winpred [MH] OR Prednisone [TIAB] OR Dehydrocortisone [TIAB] OR delta-Cortisone [TIAB] OR Cortancyl [TIAB] OR Panafcort [TIAB] OR Deltasone [TIAB] OR Encortone [TIAB] OR Encorton [TIAB] OR "Liquid Pred" [TIAB] OR

		Meticorten [TIAB] OR Pronisone [TIAB] OR Ultracorten [TIAB] OR Apo-Prednisone [TIAB] OR Cortan [TIAB] OR Decortin [TIAB] OR Dacortin [TIAB] OR Decortisyl [TIAB] OR Orasone [TIAB] OR Panasol [TIAB] OR Prednidib [TIAB] OR Prednison Acsis [TIAB] OR Rectodelt [TIAB] OR Sone [TIAB] OR Sterapred [TIAB] OR Winpred [TIAB] OR Prednisone [OT] OR Dehydrocortisone [OT] OR delta-Cortisone [OT] OR Panafcort [OT] OR Deltasone [OT] OR Encortone [OT] OR Encorton [OT] OR Liquid Pred [OT] OR Meticorten [OT] OR Ultracorten [OT] OR Apo-Prednisone [OT] OR Cortan [OT] OR Decortin [OT] OR Dacortin [OT] OR Decortisyl [OT] OR Orasone [OT] OR Panasol [OT] OR Prednidib [OT] OR Rectodelt [OT] OR Sone [OT] OR Sterapred [OT] OR Winpred [OT])
#3	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]))))
#4	Término final	#1 AND 2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Junio 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	([mh Dexamethasone] OR [mh Hexadecadrol] OR [mh Methylfluorprednisolone] OR [mh Oradexon] OR [mh Millicorten] OR [mh Hexadrol] OR [mh Dexasone] OR Dexamethasone:ti,ab OR Hexadecadrol:ti,ab OR Methylfluorprednisolone:ti,ab OR Oradexon:ti,ab OR Millicorten:ti,ab OR Hexadrol:ti,ab OR Dexasone:ti,ab OR Dexamethasone:kw OR Hexadecadrol:kw OR Methylfluorprednisolone:kw OR Oradexon:kw OR Millicorten:kw OR Hexadrol:kw OR Dexasone:kw)
#3	Comparación	([mh Prednisone] OR [mh Dehydrocortisone] OR Prednisone:ti,ab OR Dehydrocortisone:ti,ab OR Prednisone:kw OR Dehydrocortisone:kw)
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: Junio 2024		
Filtros: • Lilacs		
#1	Población	Leucemia OR Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
#2	Intervención	niños
#2	Comparación	((dexametasona) AND (prednisona))

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3: Búsqueda B		
1	Kuperman H, Odone V, Cristofani L, Assis M, Setian N, Damiani D, et al. Evaluation of Adrenal Reserve in Children with Acute	No presenta los desenlaces de interés

	Lymphocytic Leukemia Treated with Prednisone or Dexamethasone. 2012; 78:73-80	

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 3: Búsqueda B		
1	Hardy K, Embry L, Kairalla J, Helian S, Devidas M, 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. 2017; 35(23).	ECA
2	Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi M, Stanulla M, Biondi A, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. 2016; 17(17).	ECA
3	Larsen E, Devidas M, Chen S, Salzer W, Raetz W, 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. 2016; 34(20).	ECA
4	Waber D, McCabe M, Sebree M, Forbes P, Adams H, 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. 2013; 60 (11): 1785-91.	ECA

Pregunta N° 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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
4	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo estándar en fase de inducción	Quimioterapia sin antraciclina / Quimioterapia con antraciclina	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Calidad de vida • Muerte cardiaca • Cardiotoxicidad grado 3 o 4 Importantes: • Sobrevida libre de evento • Remisión completa

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos al 02 de julio del 2024	• PUBMED: 109 • CENTRAL: 6 • LILACS: 2 Total de citaciones después de excluir duplicados: 109	PICO N° 4	2	2
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4	Búsqueda de novo de ECA	Desde el inicio de los tiempos al 02 de julio del 2024	• PUBMED: 306 • CENTRAL: 240 • LILACS: 2 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 373	PICO N° 4	11	4

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	"Anthracyclines"[Mesh] OR "Anthracyclines"[TIAB] OR "Aclarubicin"[Mesh] OR "Aclarubicin"[TIAB] OR "Daunorubicin"[Mesh] OR "Daunorubicin"[TIAB] OR "Carubicin"[Mesh] OR "Carubicin"[TIAB] OR "Idarubicin"[Mesh] OR "Idarubicin"[TIAB] OR "Plicamycin"[Mesh] OR "Plicamycin"[TIAB] OR "Pradimicins and Benanomicins"[Mesh] OR "Pradimicins and Benanomicins"[TIAB] OR "Doxorubicin"[Mesh] OR "Doxorubicin"[TIAB] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "Epirubicin"[TIAB] OR "Nogalamycin"[Mesh] OR "Nogalamycin"[TIAB] OR "Menogaril"[Mesh] OR "Menogaril"[TIAB])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract]

		OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR ("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract] OR "Review"[PT]))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2024		
Filtros: • Cochrane reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	[mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab
#2		Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab
#3		[mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab
#4		#1 AND #2 AND #3
#5	Intervención	([mh Anthracyclines] OR Anthracyclines:ti,ab OR [mh Aclarubicin] OR Aclarubicin:ti,ab OR [mh Daunorubicin] OR Daunorubicin:ti,ab OR [mh Carubicin] OR Carubicin:ti,ab OR [mh Idarubicin] OR Idarubicin:ti,ab OR [mh Plicamycin] OR Plicamycin:ti,ab OR [mh "Pradimicins and Benanomicins"] OR "Pradimicins and Benanomicins":ti,ab OR [mh Doxorubicin] OR Doxorubicin:ti,ab OR [mh Epirubicin] OR Epirubicin:ti,ab OR [mh Nogalamycin] OR Nogalamycin:ti,ab OR [mh Menogaril] OR Menogaril:ti,ab)
#6	Término final	#4 AND #5
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2024		
Filtros: • Systematic reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	(Leukemia OR Leukaemia) AND (Pediatric OR Child)
#2	Intervención	MH Anthracyclines OR Anthracyclines
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4: Búsqueda A		
-	---	---

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 4: Búsqueda A		
1	Van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 4;(9):CD006647. doi: 10.1002/14651858.CD006647.pub4. PMID: 25188452.	RS

2	Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2009 May;145(3):376-88. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07624.x. Epub 2009 Feb 22. PMID: 19236609; PMCID: PMC2812732.	RS

Búsqueda B: Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 25 de junio de 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	"Anthracyclines"[Mesh] OR "Anthracyclines"[TIAB] OR "Aclarubicin"[Mesh] OR "Aclarubicin"[TIAB] OR "Daunorubicin"[Mesh] OR "Daunorubicin"[TIAB] OR "Carubicin"[Mesh] OR "Carubicin"[TIAB] OR "Idarubicin"[Mesh] OR "Idarubicin"[TIAB] OR "Plicamycin"[Mesh] OR "Plicamycin"[TIAB] OR "Pradimicins and Benanomicins"[Mesh] OR "Pradimicins and Benanomicins"[TIAB] OR "Doxorubicin"[Mesh] OR "Doxorubicin"[TIAB] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "Epirubicin"[TIAB] OR "Nogalamycin"[Mesh] OR "Nogalamycin"[TIAB] OR "Menogaril"[Mesh] OR "Menogaril"[TIAB])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT "Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 25 de junio de 2024		
Filtros: • Clinical trial		
	Descripción	**Término**
#1	Población	[mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab
#2		Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab
#3		[mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab
#4		#1 AND #2 AND #3
#5	Intervención	([mh Anthracyclines] OR Anthracyclines:ti,ab OR [mh Aclarubicin] OR Aclarubicin:ti,ab OR [mh Daunorubicin] OR Daunorubicin:ti,ab OR [mh Carubicin] OR Carubicin:ti,ab OR [mh Idarubicin] OR Idarubicin:ti,ab OR [mh Plicamycin] OR Plicamycin:ti,ab OR [mh "Pradimicins and Benanomicins"] OR "Pradimicins and Benanomicins":ti,ab OR [mh Doxorubicin] OR Doxorubicin:ti,ab OR [mh Epirubicin] OR Epirubicin:ti,ab OR [mh Nogalamycin] OR Nogalamycin:ti,ab OR [mh Menogaril] OR Menogaril:ti,ab)

#6	Término final	#4 AND #5
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: 25 de junio de 2024		
Filtros: • Clinical trial		
	Descripción	**Término**
#1	Población	(Leukemia OR Leukaemia) AND (Pediatric OR Child)
#2	Intervención	MH Anthracyclines OR Anthracyclines
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4: Búsqueda B		
1	Das N, Banavali S, Bakhshi S, Trehan A, Radhakrishnan V, Seth R, Arora B, Narula G, Sinha S, Roy P, Gogoi MP, Chatterjee S, Abraham B, Das P, Saha V, Krishnan S. Protocol for ICiCLe-ALL-14 (InPOG-ALL-15-01): a prospective, risk stratified, randomised, multicentre, open label, controlled therapeutic trial for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia in India. Trials. 2022 Jan 31;23(1):102. doi: 10.1186/s13063-022-06033-1. PMID: 35101099; PMCID: PMC8805436.	No intervención de la pregunta PICO
2	Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, Bink-Boelkens MT, Elzenga NJ, Haaksma J, Kamps WA, Vonk JM, Postma A. Low-dose anthracyclines in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): no cardiac deterioration more than 20 years post-treatment. J Cancer Surviv. 2007 Dec;1(4):255-60. doi: 10.1007/s11764-007-0031-0. Epub 2007 Sep 27. PMID: 18648960.	No intervención de la pregunta PICO
3	Durrant IJ, Richards SM. Results of Medical Research Council trial UKALL IX in acute lymphoblastic leukaemia in adults: report from the Medical Research Council Working Party on Adult Leukaemia. Br J Haematol. 1993 Sep;85(1):84-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb08649.x. PMID: 8251413.	No intervención de la pregunta PICO
4	Rammeloo LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA, Bink-Boelkens MT, Berg A, Veerman AJ, Kamps WA. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. Med Pediatr Oncol. 2000 Jul;35(1):13-9. doi: 10.1002/1096-911x(200007)35:1<13::aid-mpo3>3.0.co;2-g. PMID: 10881002.	No intervención de la pregunta PICO
5	Karachunskiĭ AI, Miakova NV, Rumiantseva IuV, Timakov AM, Makhortykh TZh, Fechina LG, Shamardina AV, Dudkin SA, Lebedev VV, Varfolomeeva SR, Timofeeva VN, Herold R, Stakelberg A, Henze G, Rumiantsev AG. [The results of a multicenter trial of acute	No intervención de la pregunta PICO

	lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity]. Ter Arkh. 2007;79(7):19-26. Russian. PMID: 17802785.	
6	Matsuzaki A, Okamura J, Ishii E, Ikuno Y, Koga H, Eguchi H, Yanai F, Inada H, Nibu K, Hara T, Take H, Miyazaki S, Tasaka H. Treatment of standard-risk acute lymphoblastic leukemia in children: the results of protocol AL841 from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group in Japan. Pediatr Hematol Oncol. 1999 May-Jun;16(3):187-99. doi: 10.1080/088800199277245. PMID: 10326217.	No intervención de la pregunta PICO
7	van der Does-van den Berg A, van Wering ER, de Koning J, Rammeloo JA, Solbu G, Suciu S, van Zanen GE. Addition of rubidomycin to induction treatment with vincristine, prednisone, and L-asparaginase in standard-risk childhood acute lymphocytic leukemia (study ALL V): a report on behalf of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. Haematol Blood Transfus. 1987;30:444-7. doi: 10.1007/978-3-642-71213-5_78. PMID: 3305211.	No intervención de la pregunta PICO

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 4: Búsqueda B		
1	Sallan SE, Camitta BM, Frei E 3rd, Furman L, Leavitt P, Bishop Y, Jaffe N. Clinical and cytokinetic aspects of remission induction of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): addition of an anthracycline to vincristine and prednisone. Med Pediatr Oncol. 1977;3(3):281-7. doi: 10.1002/mpo.2950030310. PMID: 284168.	ECA
2	van der Does-van den Berg A, van Wering ER, Suciu S, Solbu G, van 't Veer MB, Rammeloo JA, de Koning J, van Zanen GE. Effectiveness of rubidomycin in induction therapy with vincristine, prednisone, and L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphocytic leukemia: results of a Dutch phase III study (ALL V). A report on behalf of the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). Am J Pediatr Hematol Oncol. 1989 Summer;11(2):125-33. PMID: 2665546.	ECA
3	Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). Br J Haematol. 1991 Jun;78(2):187-96. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04415.x. PMID: 2064956.	ECA
4	van der Does-van den Berg A, de Koning J, Reerink H, de Vries JA, van Zanen GE. Acute lymfatische leukemie bij kinderen in Nederland; onderzoek ALL I, 1972-1973; Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) [Acute lymphatic leukemia in children in the Netherlands; study ALL I, 1972-1973; Dutch Childhood Leukemia Study Group]. Ned Tijdschr Geneeskd. 1975 Sep 20;119(38):1445-51. Dutch. PMID: 1101081.	ECA

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
5	Pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) / Metotrexato intratecal	Críticos: • Sobrevida global • Recaída del SNC • Remisión completa • Calidad de vida • Eventos adversos (grado 3, 4 o 5) Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad • Recaída total • Recaída de la MO • Recaída combinada • Eventos adversos (grado 1, 2) • Función cognitiva

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos al 14 de junio del 2024	• PubMed: 12 • CENTRAL: 3 • LILACS: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 12	PICO N° 5	1	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N°5	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos al 14 de junio del 2024	• PubMed: 204 • CENTRAL: 186 • LILACS: 1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 281	PICO N° 5	7	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab]))
#2	Intervención	("injections, spinal"[MeSH Terms] OR "spinal injections"[Title/Abstract] OR "intraspinal injection"[Title/Abstract] OR "intraspinal injections"[Title/Abstract] OR "intrathecal injection"[Title/Abstract] OR ((("Intrathecal"[All Fields] OR "intrathecally"[All Fields]) AND ("injections, spinal"[MeSH Terms] OR ("Injections"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal injections"[All Fields] OR ("Injections"[All Fields] AND "Intrathecal"[All Fields]) OR "injections intrathecal"[All Fields])) AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR ("intratecal"[All Fields] AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR "intra thecal administration"[Title/Abstract] OR ("intra-thecal"[All Fields] AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR "intrathecal administration"[Title/Abstract] OR "intrathecal chemotherapy"[Title/Abstract] OR "intrathecal drug administration"[Title/Abstract] OR (("Intrathecal"[All Fields] OR "intrathecally"[All Fields]) AND "drug treatment"[Title/Abstract]) OR "intrathecal injection"[Title/Abstract] OR "subarachnoid administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoid drug administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoid injection"[Title/Abstract] OR "subarachnoidal administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoidal application"[Title/Abstract] OR (("subarachnoid space"[MeSH Terms] OR ("subarachnoid"[All Fields] AND "space"[All Fields]) OR "subarachnoid space"[All Fields] OR "subarachnoid"[All Fields] OR "subarachnoidal"[All Fields] OR "subarachnoidally"[All Fields] OR "subarachnoideal"[All Fields]) AND "infusion"[Title/Abstract]) OR "subarachnoidal injection"[Title/Abstract] OR (("subarachnoid space"[MeSH Terms] OR ("subarachnoid"[All Fields] AND "space"[All Fields]) OR "subarachnoid space"[All Fields] OR "subarachnoid"[All Fields] OR "subarachnoidal"[All Fields] OR "subarachnoidally"[All Fields] OR "subarachnoideal"[All Fields]) AND "therapy"[Title/Abstract]) OR ("Intrathecal"[Title/Abstract] OR "intrathecally"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "triples"[Title/Abstract])) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "4 amino 10 methylfolic acid"[Title/Abstract] OR "4 amino n10 methylpteroylglutamic acid"[Title/Abstract] OR "mtx"[Title/Abstract] OR "a methopterine"[Title/Abstract] OR "abitrexate"[Title/Abstract] OR "amethopterin"[Title/Abstract] OR "amethopterine"[Title/Abstract] OR

		"ametopterine"[Title/Abstract] OR "antifolan"[Title/Abstract] OR "biotrexate"[Title/Abstract] OR "brimexate"[Title/Abstract] OR "cl 14377"[Title/Abstract] OR "emtexate"[Title/Abstract] OR "emthexat"[Title/Abstract] OR "emthexate"[Title/Abstract] OR "emtrexate"[Title/Abstract] OR "farmitrexat"[Title/Abstract] OR "folex"[Title/Abstract] OR "folex pfs"[Title/Abstract] OR "lantarel"[Title/Abstract] OR "ledertrexate"[Title/Abstract] OR "lumexon"[Title/Abstract] OR "maxtrex"[Title/Abstract] OR "metatrexan"[Title/Abstract] OR "metex"[Title/Abstract] OR "methoblastin"[Title/Abstract] OR "methotrexat"[Title/Abstract] OR "Methotrexate Hydrate"[Title/Abstract] OR "methotrexat ebewe"[Title/Abstract] OR "methotrexate"[Title/Abstract] OR "methotrexate disodium"[Title/Abstract] OR "methotrexate lpf"[Title/Abstract] OR "methotrexate sodium"[Title/Abstract] OR "methoxtrexate"[Title/Abstract] OR "methrotrexate"[Title/Abstract] OR "methylaminopterin"[Title/Abstract] OR "metoject"[Title/Abstract] OR "metothrexate"[Title/Abstract] OR "metotrexat"[Title/Abstract] OR "metotrexate"[Title/Abstract] OR "metrex"[Title/Abstract] OR "metrotex"[Title/Abstract] OR "mexate"[Title/Abstract] OR "mexate-aq"[Title/Abstract] OR "mpi 2505"[Title/Abstract] OR "neotrexate"[Title/Abstract] OR "novatrex"[Title/Abstract] OR "nsc 740"[Title/Abstract] OR "nsc740"[Title/Abstract] OR "otrexup"[Title/Abstract] OR "r 9985"[Title/Abstract] OR "rasuvo"[Title/Abstract] OR "reditrex"[Title/Abstract] OR "rheumatrex"[Title/Abstract] OR "rheumatrex dose pack"[Title/Abstract] OR "sodium methotrexate"[Title/Abstract] OR "texate"[Title/Abstract] OR "tremetex"[Title/Abstract] OR "trexall"[Title/Abstract] OR "trexeron"[Title/Abstract] OR "wr 19039"[Title/Abstract] OR "xatmep"[Title/Abstract])
#3	Tipo de estudio	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR ("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	([mh "injections, spinal"] OR "spinal injections":ti,ab OR "intraspinal injection":ti,ab OR "intraspinal injections":ti,ab OR "intrathecal

		injection":ti,ab OR (((Intrathecal OR intrathecally) AND ([mh "injections, spinal"] OR (Injections AND Spinal) OR "spinal injections" OR (Injections AND Intrathecal) OR "injections intrathecal")) AND "drug administration":ti,ab) OR (intratecal AND "drug administration":ti,ab) OR "intra thecal administration":ti,ab OR (intra-thecal AND "drug administration":ti,ab) OR "intrathecal administration":ti,ab OR "intrathecal chemotherapy":ti,ab OR "intrathecal drug administration":ti,ab OR ((Intrathecal OR intrathecally) AND "drug treatment":ti,ab) OR "intrathecal injection":ti,ab OR "subarachnoid administration":ti,ab OR "subarachnoid drug administration":ti,ab OR "subarachnoid injection":ti,ab OR "subarachnoidal administration":ti,ab OR "subarachnoidal application":ti,ab OR (([mh "subarachnoid space"] OR (subarachnoid AND space) OR "subarachnoid space" OR subarachnoid OR subarachnoidal OR subarachnoidally OR subarachnoideal) AND infusion:ti,ab) OR "subarachnoidal injection":ti,ab OR (([mh "subarachnoid space"] OR (subarachnoid AND space) OR "subarachnoid space" OR subarachnoid OR subarachnoidal OR subarachnoidally OR subarachnoideal) AND therapy:ti,ab) OR (Intrathecal:ti,ab OR intrathecally:ti,ab OR triple:ti,ab OR triples:ti,ab)) AND ([mh methotrexate] OR "4 amino 10 methylfolic acid":ti,ab OR "4 amino n10 methylpteroylglutamic acid":ti,ab OR mtx:ti,ab OR "a methopterine":ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR ametopterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR brimexate:ti,ab OR "cl 14377":ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR folex:ti,ab OR "folex pfs":ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR lumexon:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metatrexan:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR "Methotrexate Hydrate":ti,ab OR "methotrexat ebewe":ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR "methotrexate disodium":ti,ab OR "methotrexate lpf":ti,ab OR "methotrexate sodium":ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metrex:ti,ab OR metrotex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR mexate-aq:ti,ab OR "mpi 2505":ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR "nsc 740":ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR "r 9985":ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reditrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR "rheumatrex dose pack":ti,ab OR "sodium methotrexate":ti,ab OR texate:ti,ab OR tremetex:ti,ab OR trexall:ti,ab OR trexeron:ti,ab OR "wr 19039":ti,ab OR xatmep:ti,ab)
#3	Tipo de estudio	([mh "Meta-Analysis as Topic"] OR ("meta" NEXT analy*):ti,ab OR metaanaly*:ti,ab OR Meta-Analysis:pt OR "Systematic Review":pt OR [mh "Systematic Reviews as Topic"] OR ("systematic" NEXT review*):ti,ab OR ("systematic" NEXT overview*):ti,ab OR [mh "Review Literature as Topic"] OR (cochrane:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR "science citation index":ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab) OR (("reference" NEXT list*):ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR ("hand" NEXT search*):ti,ab OR "relevant journals":ti,ab OR ("manual" NEXT search*):ti,ab) OR ("selection criteria":ti,ab OR "data extraction":ti,ab OR Review:pt))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros:		

• LILACS		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	(Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras OR Leucemia Linfoblástica OR Leucemia Linfocítica Aguda OR Leucemia Linfoide Aguda OR Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras OR Linfoma Linfoblástico) AND (Niño OR Niños)
#2	Intervención	(Inyecciones Espinales OR Inyecciones Intraespinales OR Inyecciones Intratecales) AND (Metotrexato OR Ametopterina)
#3	Final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5: Búsqueda A		
1	Richards S, Pui CH, Gayon P; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013 Feb;60(2):185-95. doi: https://www.doi.org/10.1002/pbc.24228.	Población con riesgo estándar, no es a población de interés

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 5: Búsqueda A		
-	---	---

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	("injections, spinal"[MeSH Terms] OR "spinal injections"[Title/Abstract] OR "intraspinal injection"[Title/Abstract] OR "intraspinal injections"[Title/Abstract] OR "intrathecal injection"[Title/Abstract] OR ((("Intrathecal"[All Fields] OR "intrathecally"[All Fields]) AND ("injections, spinal"[MeSH Terms] OR ("Injections"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal injections"[All Fields] OR ("Injections"[All Fields] AND "Intrathecal"[All Fields]) OR "injections intrathecal"[All Fields])) AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR ("intratecal"[All Fields] AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR "intra thecal administration"[Title/Abstract] OR ("intra-thecal"[All Fields] AND "drug administration"[Title/Abstract]) OR "intrathecal administration"[Title/Abstract] OR "intrathecal chemotherapy"[Title/Abstract] OR "intrathecal drug

		administration"[Title/Abstract] OR (("Intrathecal"[All Fields] OR "intrathecally"[All Fields]) AND "drug treatment"[Title/Abstract]) OR "intrathecal injection"[Title/Abstract] OR "subarachnoid administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoid drug administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoid injection"[Title/Abstract] OR "subarachnoidal administration"[Title/Abstract] OR "subarachnoidal application"[Title/Abstract] OR (("subarachnoid space"[MeSH Terms] OR ("subarachnoid"[All Fields] AND "space"[All Fields]) OR "subarachnoid space"[All Fields] OR "subarachnoid"[All Fields] OR "subarachnoidal"[All Fields] OR "subarachnoidally"[All Fields] OR "subarachnoideal"[All Fields]) AND "infusion"[Title/Abstract]) OR "subarachnoidal injection"[Title/Abstract] OR (("subarachnoid space"[MeSH Terms] OR ("subarachnoid"[All Fields] AND "space"[All Fields]) OR "subarachnoid space"[All Fields] OR "subarachnoid"[All Fields] OR "subarachnoidal"[All Fields] OR "subarachnoidally"[All Fields] OR "subarachnoideal"[All Fields]) AND "therapy"[Title/Abstract]) OR ("Intrathecal"[Title/Abstract] OR "intrathecally"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "triples"[Title/Abstract])) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "4 amino 10 methylfolic acid"[Title/Abstract] OR "4 amino n10 methylpteroylglutamic acid"[Title/Abstract] OR "mtx"[Title/Abstract] OR "a methopterine"[Title/Abstract] OR "abitrexate"[Title/Abstract] OR "amethopterin"[Title/Abstract] OR "amethopterine"[Title/Abstract] OR "ametopterine"[Title/Abstract] OR "antifolan"[Title/Abstract] OR "biotrexate"[Title/Abstract] OR "brimexate"[Title/Abstract] OR "cl 14377"[Title/Abstract] OR "emtexate"[Title/Abstract] OR "emthexat"[Title/Abstract] OR "emthexate"[Title/Abstract] OR "emtrexate"[Title/Abstract] OR "farmitrexat"[Title/Abstract] OR "folex"[Title/Abstract] OR "folex pfs"[Title/Abstract] OR "lantarel"[Title/Abstract] OR "ledertrexate"[Title/Abstract] OR "lumexon"[Title/Abstract] OR "maxtrex"[Title/Abstract] OR "metatrexan"[Title/Abstract] OR "metex"[Title/Abstract] OR "methoblastin"[Title/Abstract] OR "methotrexat"[Title/Abstract] OR "Methotrexate Hydrate"[Title/Abstract] OR "methotrexat ebewe"[Title/Abstract] OR "methotrexate"[Title/Abstract] OR "methotrexate disodium"[Title/Abstract] OR "methotrexate lpf"[Title/Abstract] OR "methotrexate sodium"[Title/Abstract] OR "methoxtrexate"[Title/Abstract] OR "methrotrexate"[Title/Abstract] OR "methylaminopterin"[Title/Abstract] OR "metoject"[Title/Abstract] OR "metothrexate"[Title/Abstract] OR "metotrexat"[Title/Abstract] OR "metotrexate"[Title/Abstract] OR "metrex"[Title/Abstract] OR "metrotex"[Title/Abstract] OR "mexate"[Title/Abstract] OR "mexate-aq"[Title/Abstract] OR "mpi 2505"[Title/Abstract] OR "neotrexate"[Title/Abstract] OR "novatrex"[Title/Abstract] OR "nsc 740"[Title/Abstract] OR "nsc740"[Title/Abstract] OR "otrexup"[Title/Abstract] OR "r 9985"[Title/Abstract] OR "rasuvo"[Title/Abstract] OR "reditrex"[Title/Abstract] OR "rheumatrex"[Title/Abstract] OR "rheumatrex dose pack"[Title/Abstract] OR "sodium methotrexate"[Title/Abstract] OR "texate"[Title/Abstract] OR "tremetex"[Title/Abstract] OR "trexall"[Title/Abstract] OR "trexeron"[Title/Abstract] OR "wr 19039"[Title/Abstract] OR "xatmep"[Title/Abstract])
#3	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR

		Random*[tiab] NOT "Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	([mh "injections, spinal"] OR "spinal injections":ti,ab OR "intraspinal injection":ti,ab OR "intraspinal injections":ti,ab OR "intrathecal injection":ti,ab OR (((Intrathecal OR intrathecally) AND ([mh "injections, spinal"] OR (Injections AND Spinal) OR "spinal injections" OR (Injections AND Intrathecal) OR "injections intrathecal")) AND "drug administration":ti,ab) OR (intratecal AND "drug administration":ti,ab) OR "intra thecal administration":ti,ab OR (intra-thecal AND "drug administration":ti,ab) OR "intrathecal administration":ti,ab OR "intrathecal chemotherapy":ti,ab OR "intrathecal drug administration":ti,ab OR ((Intrathecal OR intrathecally) AND "drug treatment":ti,ab) OR "intrathecal injection":ti,ab OR "subarachnoid administration":ti,ab OR "subarachnoid drug administration":ti,ab OR "subarachnoid injection":ti,ab OR "subarachnoidal administration":ti,ab OR "subarachnoidal application":ti,ab OR (([mh "subarachnoid space"] OR (subarachnoid AND space) OR "subarachnoid space" OR subarachnoid OR subarachnoidal OR subarachnoidally OR subarachnoideal) AND infusion:ti,ab) OR "subarachnoidal injection":ti,ab OR (([mh "subarachnoid space"] OR (subarachnoid AND space) OR "subarachnoid space" OR subarachnoid OR subarachnoidal OR subarachnoidally OR subarachnoideal) AND therapy:ti,ab) OR (Intrathecal:ti,ab OR intrathecally:ti,ab OR triple:ti,ab OR triples:ti,ab)) AND ([mh methotrexate] OR "4 amino 10 methylfolic acid":ti,ab OR "4 amino n10 methylpteroylglutamic acid":ti,ab OR mtx:ti,ab OR "a methopterine":ti,ab OR abitrexate:ti,ab OR amethopterin:ti,ab OR amethopterine:ti,ab OR ametopterine:ti,ab OR antifolan:ti,ab OR biotrexate:ti,ab OR brimexate:ti,ab OR "cl 14377":ti,ab OR emtexate:ti,ab OR emthexat:ti,ab OR emthexate:ti,ab OR emtrexate:ti,ab OR farmitrexat:ti,ab OR folex:ti,ab OR "folex pfs":ti,ab OR lantarel:ti,ab OR ledertrexate:ti,ab OR lumexon:ti,ab OR maxtrex:ti,ab OR metatrexan:ti,ab OR metex:ti,ab OR methoblastin:ti,ab OR methotrexat:ti,ab OR "Methotrexate Hydrate":ti,ab OR "methotrexat ebewe":ti,ab OR methotrexate:ti,ab OR "methotrexate disodium":ti,ab OR "methotrexate lpf":ti,ab OR "methotrexate sodium":ti,ab OR methoxtrexate:ti,ab OR methrotrexate:ti,ab OR methylaminopterin:ti,ab OR metoject:ti,ab OR metothrexate:ti,ab OR metotrexat:ti,ab OR metotrexate:ti,ab OR metrex:ti,ab OR metrotex:ti,ab OR mexate:ti,ab OR mexate-aq:ti,ab OR "mpi 2505":ti,ab OR neotrexate:ti,ab OR novatrex:ti,ab OR "nsc 740":ti,ab OR nsc740:ti,ab OR otrexup:ti,ab OR "r 9985":ti,ab OR rasuvo:ti,ab OR reditrex:ti,ab OR rheumatrex:ti,ab OR "rheumatrex dose pack":ti,ab OR "sodium methotrexate":ti,ab OR texate:ti,ab OR

		tremetex:ti,ab OR trexall:ti,ab OR trexeron:ti,ab OR "wr 19039":ti,ab OR xatmep:ti,ab)
#3	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR [mh ^"clinical trials as topic"] OR randomly:ti,ab OR trial:ti) OR Random*:ti,ab NOT Comment:pt OR Letter:pt OR Editorial:pt OR ([mh Animals] NOT ([mh Animals] AND [mh Humans]))))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 14 de junio del 2024		
Filtros: • LILACS		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	(Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras OR Leucemia Linfoblástica OR Leucemia Linfocítica Aguda OR Leucemia Linfoide Aguda OR Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras OR Linfoma Linfoblástico) AND (Niño OR Niños)
#2	Intervención	(Inyecciones Espinales OR Inyecciones Intraespinales OR Inyecciones Intratecales) AND (Metotrexato OR Ametopterina)
#4	Final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5: Búsqueda A		
1	Sirvent N, Suciu S, De Moerloose B, Ferster A, Mazingue F, Plat G, et al.; Children's Leukemia Group of the European Organisation for Research Treatment of Cancer. CNS-3 status remains an independent adverse prognosis factor in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of EORTC Children Leukemia Group study 58951. Arch Pediatr. 2021 Jul;28(5):411-416. doi: https://www.doi.org/10.1016/j.arcped.2021.04.009.	No es la intervención de interés
2	Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):792-801. doi: https://www.doi.org/10.1111/bjh.12460.	No es la intervención de interés
3	Halsey C, Buck G, Richards S, Vargha-Khadem F, Hill F, Gibson B. The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. J Hematol Oncol. 2011 Oct 13;4:42. doi: https://www.doi.org/10.1186/1756-8722-4-42.	No es la intervención de interés
4	Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Northrup V, Chen L, Nicoletti M, Bostrom B, Stork L, Neglia JP. Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the	Población con riesgo estándar, no es a población de interés

	treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):5986-92. doi: https://www.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5408.	
5	Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al.; Children's Oncology Group. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. Blood. 2006 Aug 15;108(4):1165-73. doi: https://www.doi.org/10.1182/blood-2005-12-011809.	Población con riesgo estándar, no es a población de interés
6	Hvizdala E, Berry DH, Chen T, Dyment PG, Kim TH, Steuber CP, et al. Impact of the timing of triple intrathecal therapy on remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Med Pediatr Oncol. 1984;12(3):173-7. doi: https://www.doi.org/10.1002/mpo.2950120306.	No es la intervención de interés

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 5: Búsqueda B		
1	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. J Clin Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2628-2638. doi: https://www.doi.org/10.1200/JCO.19.02892.	ECA

Pregunta clínica 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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
6	Pacientes pediátricos con LLA en fase de mantenimiento	Pulsos de vincristina y dexametasona + mercaptopurina y metotrexato / Solo mercaptopurina y metotrexato	Críticos: • Mortalidad • Recaída • Infección fatal • Osteonecrosis Importantes: • Incidencia de eventos • Hiperglucemia grado 3 o 4 • Neumonía grado 3 o 4 • Neuropatía grado 3 o 4

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a agosto 2024	• PubMed: 5 • CENTRAL: 0 • LILACS:1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 5	PICO N° 5	2	2
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de ECA	Desde 2022 a agosto 2024	• PubMed: 6 • CENTRAL: 6 • LILACS: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 10	PICO N° 5	5	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda: Agosto 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	(("Vincristine"[Mesh] OR vincristine[tiab]) AND pulse*[tiab]))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	((((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT

		("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Cochrane reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leukemia:ti,ab,kw OR leukaemia:ti,ab,kw
#2		lymphoblastic:ti,ab,kw OR lymphocitic:ti,ab,kw
#3		children:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw
#4		#1 AND #2 AND #3
#5	Intervención	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
#6		vincristine:ti,ab,kw
#7		#5 OR #6
#8		pulse*:ti,ab,kw
#9		#7 AND #8
#10	Término final	#4 AND #9
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: junio 2024		
Filtros: • Systematic reviews		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leucemia AND (linfoblastica OR linfoide OR linfoma) AND (pediatrico OR niños)
#2	Intervención	vincristina
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6: Búsqueda A		
-	---	---

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 6: Búsqueda A		
1	Guolla L, Breitbart S, Foroutan F, Thabane L, Loh ML, Teachey DT, Raetz EA, Gupta S. Impact of vincristine-steroid pulses during maintenance for B-cell pediatric ALL: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2023 Jun 15;141(24):2944-2954. doi: 10.1182/blood.2022018899. PMID: 36821772.	RS
2	Eden T, Pieters R, Richards S; Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). 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. Br J Haematol. 2010 Jun;149(5):722-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08148.x. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20331462.	RS

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed
Fecha de búsqueda: de 2022 a junio 2024
Filtros:

• Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab]))))
#2	Intervención	(("Vincristine"[Mesh] OR vincristine) AND dexa*))
#3	Desenlace	
#4	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))
#5	Término final	#1 AND 2 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: de 2022 a junio 2024		
Filtros: • Clinical trial		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leukemia:ti,ab,kw OR leukaemia:ti,ab,kw
#2		lymphoblastic:ti,ab,kw OR lymphocitic:ti,ab,kw
#3		children:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw
#4		#1 AND #2 AND #3
#5	Intervención	MeSH descriptor: [Vincristine] explode all trees
#6		vincristine:ti,ab,kw
#7		#5 OR #6
#8		pulse*:ti,ab,kw
#9		#7 AND #8
#10	Término final	#4 AND #9
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: de 2022 a junio 2024		
Filtros: • Clinical trials		
	Descripción	**Término**
#1	Población	leucemia AND (linfoblastica OR linfoide OR linfoma) AND (pediatrico OR niños)
#2	Intervención	vincristina
#3	Término final	#1 AND #2

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

N°	Estudio	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6: Búsqueda B		
1	Alderson, et al. "Risk Factors and Natural History of Vincristine Induced Neuropathy on UKALL 2011: A Randomised Controlled Trial of the Effect of Omitting Vincristine Pulses." Blood 142 (2023): 2831.	Es un resumen de conferencia
2	Chinese Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia 2015 Study Group. [Report of Chinese Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia 2015 multicenter study]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2022 Oct 2;60(10):1002-1010. Chinese. doi:	Artículo completo en Chino

	10.3760/cma.j.cn112140-20220719-00895. PMID: 36207846.	
3	Rodwin RL, Kairalla JA, Hibbitts E, Devidas M, Whitley MK, Mohrmann CE, Schore RJ, Raetz E, Winick NJ, Hunger SP, Loh ML, Hockenberry MJ, Angiolillo AL, Ness KK, Kadan-Lottick NS. Persistence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Despite Vincristine Reduction in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia. J Natl Cancer Inst. 2022 Aug 8;114(8):1167-1175. doi: 10.1093/jnci/djac095. PMID: 35552709; PMCID: PMC9360458.	Desenlace no priorizado
4	Kirkwood, Amy A., et al. "High dose methotrexate does not reduce the risk of CNS relapse in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia and lymphoblastic lymphoma. results of the randomised Phase III Study UKALL 2011." Blood 140.Supplement 1 (2022): 516-518.	Es un resumen de conferencia

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

N°	Estudio	Diseño
PICO N° 6: Búsqueda B		
1	Qiu, Kun-yin, et al. "Vincristine and dexamethasone pulses in addition to maintenance therapy among pediatric acute lymphoblastic leukemia (GD-ALL-2008): An open-label, multicentre, randomized, phase III clinical trial." American Journal of Hematology 98.6 (2023): 869-880.	ECA

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)?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
7	Pacientes pediátricos con LLA	Criterios de trasplante de Progenitoras Hematopoyéticas	Críticos: • Sobrevida global • Recaída • Remisión completa • Calidad de vida Importantes: • Sobrevida libre de enfermedad

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 7	Búsqueda de RS	Desde el inicio de los tiempos al 30 de julio del 2024	• PubMed: 16 • CENTRAL: 5 • LILACS: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 18	PICO N° 7	0	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 7	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos al 30 de julio del 2024	• PubMed: 103 • CENTRAL: 56 • LILACS: 3 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 134	PICO N° 7	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE/PubMed		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab])))
#2	Intervención	("allogen"[All Fields] OR "allogene"[All Fields] OR "allogeneic"[All Fields] OR "allogeneically"[All Fields] OR "allogeneous"[All Fields] OR "allogenic"[All Fields] OR "allogenically"[All Fields] OR "allogenicity"[All Fields] OR "allogenous"[All Fields]) AND ("haematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields])
#3	Tipo de estudio	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR

		"relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR ("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	((allogen OR allogene OR allogeneic OR allogeneically OR allogeneous OR allogenic OR allogenically OR allogenicity OR allogenous) AND ("haematopoietic stem cell transplantation" OR [mh "hematopoietic stem cell transplantation"] OR (hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation) OR "hematopoietic stem cell transplantation"))
#3	Tipo de estudio	([mh "Meta-Analysis as Topic"] OR ("meta" NEXT analy*):ti,ab OR metaanaly*:ti,ab OR Meta-Analysis:pt OR "Systematic Review":pt OR [mh "Systematic Reviews as Topic"] OR ("systematic" NEXT review*):ti,ab OR ("systematic" NEXT overview*):ti,ab OR [mh "Review Literature as Topic"] OR (cochrane:ti,ab OR embase:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR cinhal:ti,ab OR "science citation index":ti,ab OR bids:ti,ab OR cancerlit:ti,ab) OR (("reference" NEXT list*):ti,ab OR bibliograph*:ti,ab OR ("hand" NEXT search*):ti,ab OR "relevant journals":ti,ab OR ("manual" NEXT search*):ti,ab) OR ("selection criteria":ti,ab OR "data extraction":ti,ab OR Review:pt))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024		
Filtros: • LILACS		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	(Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras OR Leucemia Linfoblástica OR Leucemia Linfocítica Aguda OR Leucemia Linfoide Aguda OR Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras OR Linfoma Linfoblástico) AND (Niño OR Niños)
#2	Intervención	((allogénico OR alogenico OR alo) AND (trasplante de células madre hematopoyéticas OR transplante de células-tronco hematopoéticas OR transplante de células madre hematopoyéticas))
#3	Final	#1 AND #2

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: MEDLINE/PubMed
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024
Filtros: • Ninguno

N°	Descripción	Estrategia de búsqueda
#1	Población	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab]))))) AND (("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab]))))
#2	Intervención	("allogen"[All Fields] OR "allogene"[All Fields] OR "allogeneic"[All Fields] OR "allogeneically"[All Fields] OR "allogeneous"[All Fields] OR "allogenic"[All Fields] OR "allogenically"[All Fields] OR "allogenicity"[All Fields] OR "allogenous"[All Fields]) AND ("haematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields])
#3	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT "Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024		
Filtros: • Ninguno		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	((([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)))) AND (([mh Pediatrics] OR [mh Child] OR pediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab)))
#2	Intervención	((allogen OR allogene OR allogeneic OR allogeneically OR allogeneous OR allogenic OR allogenically OR allogenicity OR allogenous) AND ("haematopoietic stem cell transplantation" OR [mh "hematopoietic stem cell transplantation"] OR (hematopoietic AND stem AND cell AND transplantation) OR "hematopoietic stem cell transplantation"))
#3	Tipo de estudio	((("randomized controlled trial":pt OR "controlled clinical trial":pt OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR [mh ^"clinical trials as topic"] OR randomly:ti,ab OR trial:ti) OR Random*:ti,ab NOT Comment:pt OR Letter:pt OR Editorial:pt OR ([mh Animals] NOT ([mh Animals] AND [mh Humans]))))
#4	Final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: LILACS		
Fecha de búsqueda: desde el inicio de los tiempos hasta el 30 de julio del 2024		
Filtros: • LILACS		
N°	**Descripción**	**Estrategia de búsqueda**
#1	Población	(Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras OR Leucemia Linfoblástica OR Leucemia Linfocítica Aguda OR Leucemia Linfoide Aguda OR Leucemia-Linfoma Linfoblástica

		de Células Precursoras OR Linfoma Linfoblástico) AND (Niño OR Niños)
#2	Intervención	((allogénico OR alogenico OR alo) AND (trasplante de células madre hematopoyéticas OR transplante de células-tronco hematopoéticas OR transplante de células madre hematopoyéticas))
#4	Final	#1 AND #2

VII.3 Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Teuffel (2011)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	x
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (metaanálisis)	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	**12/16**
Confianza General	**Críticamente bajo**

Evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Muerte durante inducción a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d
Eventos adversos potencialmente mortales a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d
Recaída a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d
Recaída del SNC a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d
Recaída de la médula ósea a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d
Osteonecrosis a los 8,8 años	**Moricke (2016)**	+	- a	- a	+ b	? c	+	- d

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio señala que es de etiqueta de abierta, por ende, no hubo ocultamiento de la designación
b: Si bien se señala que el estudio es de etiqueta abierta, a la evaluación consideramos que el desenlace no estaría influenciado por la falta de cegamiento.
c: No hay suficientes datos para evaluar la cantidad de censurados
d: Al ser un estudio diseñado para tener múltiples desenlaces, además mencionan que se detuvo la aleatorización en un grupo de pacientes.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Muerte durante inducción 2 a 3 años	**Larsen (2016)**	? **a**	? **b**	? **c**	? **c**	+	+	? **d**
Tasa de recaída del SNC 2 a 3 años	**Larsen (2016)**	? **a**	? **b**	? **c**	? **c**	+	+	? **d**
Tasa de recaída de médula ósea 2 a 3 años	**Larsen (2016)**	? **a**	? **b**	? **c**	? **c**	+	+	? **d**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
* Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: El estudio nos menciona que los pacientes fueron aleatorizados, sin darnos el método de la aleatorización
b: El estudio no señala como se hizo la asignación de los pacientes
c: Estudio no mencionan si los pacientes o evaluadores fueron o no cegados.
d: Al ser un estudio diseñado para tener múltiples desenlaces, además mencionan que se detuvo la aleatorización en un grupo de pacientes.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Coeficiente intelectual 8 a 24 meses	**Hardy (2017)**	? a	? b	- c	- c	? d	+	? e
Velocidad de procesamiento 8 a 24 meses	**Hardy (2017)**	? a	? b	- c	- c	? d	+	? e
Memoria de trabajo 8 a 24 meses	**Hardy (2017)**	? a	? b	- c	- c	? d	+	? e

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Si bien señala que es aleatorizado, no tenemos más información del método de aleatorización.
b: No tenemos los datos suficientes para evaluar el ocultamiento de asignación
c: El estudio menciona que no es enmascarado
d: No hay suficientes datos para evaluar la cantidad de censurados
e: Al ser un estudio diseñado para tener múltiples desenlaces, además mencionan que se detuvo la aleatorización en un grupo de pacientes.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Inteligencia	Waber (2013)	+	+	- a	+	? b	+	? c
Coeficiente intelectual	Waber (2013)	+	+	- a	+	? b	+	? c
Capacidad intelectual	Waber (2013)	+	+	- a	+	? b	+	? c
Memoria y aprendizaje	Waber (2013)	+	+	- a	+	? b	+	? c
Organización perceptual y memoria visual	Waber (2013)	+	+	- a	+	? b	+	? c

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio de etiqueta abierta
b: No hay suficientes datos para evaluar la cantidad de censurados
c: Al ser un estudio diseñado para tener múltiples desenlaces, además mencionan que se detuvo la aleatorización en un grupo de pacientes.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Van Dalen EC (2014)	CALLCG (2009)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado		
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	X	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (metaanálisis)	X	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados		
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X
Puntaje	**14/16**	**6/16**
Confianza General	**Alta**	**Críticamente baja**

Evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane:

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global *a los 5 años*	**Eden (1991)**	? a	? a	- b	+	+	+	- d
Sobrevida libre de evento *a los 5 años*	**Eden (1991)**	? a	? a	- b	? c	+	+	- d
Remisión complete *a los 5 años*	**Eden (1991)**	? a	? a	- b	? c	+	+	- d

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Estudio aleatorizado, pero no suficiente información en métodos de aleatorización.
b. El personalno estaba cegado. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los participantes.
c. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los evaluadores para estos resultados.
d. Asignación al azar en bloques en ensayos no ciegos: sí (consulte la información proporcionada anteriormente ítems de riesgo de sesgo asociado)

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global *a los 5 años*	**Van der Does (1975)**	? **a**	? **a**	? **b**	+	+	- **c**	? **d**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Se afirmó que se trataba de un estudio aleatorio, pero no se proporcionó más información sobre se proporcionaron los métodos de aleatorización.
b. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los participantes y el personal.
c. No se mencionó ningún protocolo en el manuscrito, pero no se informaron todos los resultados esperados.
d. Asignación al azar en bloques en ensayos no cegados, desequilibrio inicial entre los brazos de tratamiento relacionado con el resultado y diferencia en la duración del seguimiento entre los brazos de tratamiento.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global *a los 5 años*	**Van der Does (1989)**	? **a**	+	? **b**	+	+	- **d**	? **e**
Sobrevida libre de evento *a los 5 años*	**Van der Does (1989)**	? **a**	+	? **b**	? **c**	+	- **d**	? **e**
Remisión complete *a los 5 años*	**Van der Does (1989)**	? **a**	+	? **b**	? **c**	+	- **d**	? **e**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Se afirmó que se realizó la aleatorización, pero no se proporcionó más información sobre los métodos de aleatorización.
b. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los participantes y el personal para estos resultados.
c. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los evaluadores para estos resultados.
d. No se mencionó ningún protocolo en el manuscrito y no se informaron todos los resultados esperados
e. Asignación al azar en bloques en ensayos no ciegos, desequilibrio inicial entre los brazos de tratamiento relacionado con el resultado, diferencia en la duración del seguimiento entre los brazos de tratamiento e influencia inapropiada de los financiadores.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Muerte cardiaca *a los 4 años*	**D'Angio (1981)**	? **a**	? **a**	? **b**	? **b**	? **c**	+	? **d**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Estudio aleatorio, pero no se proporcionó más información sobre los métodos de aleatorización
b. No se proporcionó información sobre el cegamiento de los participantes, el personal y evaluadores.
c. No estaba claro si todos los participantes fueron incluidos en los análisis.
d. Asignación al azar en bloques en ensayos no ciegos, desequilibrio inicial entre los brazos de tratamiento relacionado con el resultado, diferencia en la duración del seguimiento entre los brazos de tratamiento e influencia inapropiada de los financiadores.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Muerte cardiaca *a los 4 años*	**Nesbit (1990)**	? **a**	? **a**	? **b**	? **c**	? **d**	+	? **e**

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Estudio aleatorio, pero no se proporcionó más información sobre métodos de asignación aleatoria.
b. No hubo información sobre el cegamiento de participantes y personal.
c. No hubo información sobre el cegamiento de participantes y personal.
d. No fue claro si el desenlace estuvo disponible para este desenlace.
e. Asignación al azar en bloques en un ensayo no ciego, desbalance entre los brazos de tratamiento para el desenlace, diferencia en el seguimiento, inapropiado.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Cardiotoxicidad grado 3 o 4 *a los 4 años*	**Kaspers (2013)**	+	+	- a	- a	- b	+	- c

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a. Fue un estudio de etiqueta abierta.
b. 7% de los participantes se perdieron durante el seguimiento.
c. Se realizó una asignación al azar en bloques en ensayos no ciegos.

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?

Evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane:

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida Global *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	+	+	+	+
Sobrevida libre de enfermedad *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	+
Recaída global *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	+
Recaída del SNC *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	+
Recaída de la MO *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	+
Recaída combinada *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	+
Ataques isquémicos transitorios *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	- c

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Accidente cerebrovascular *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	- c
Encefalopatía *Grado 3, 4, 5*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	- c
Neuropatía, motor o sensorial, interfiriendo con actividades de la vida diaria *Grado 3, 4, 5*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	- c
Convulsiones *Grado 3, 4, 5*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	+	+	- c
Función cognitiva *Seguimiento 5 años*	**Salzer (2020)**	+	? b	- a	- a	- d	+	- e

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **SNC:** Sistema nervioso central; **MO:** Médula ósea; **SP:** Sangre periférica; **LCR:** Líquido cefalorraquídeo; **CT:** Tomografía computarizada; **MRI:** Resonancia magnética;
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Es una ECA sin ningún enmascaramiento (etiqueta abierta), por lo que significa que el estudio se lleva a cabo sin ningún tipo de cegamiento. En otras palabras, todos los involucrados en el estudio (participantes, investigadores, personal clínico, etc.) saben qué tratamiento está recibiendo cada participante.
b: No se expresa el ocultamiento de los datos.
c: En marzo de 2018, los brazos de alto riesgo se cerraron permanentemente después de que el monitoreo interino reveló que se cruzó un límite de monitoreo de inutilidad, lo que significa que no se pudo demostrar que TIT fuera superior a MTX IT. Posteriormente, se modificó el protocolo para que todos los pacientes previamente inscritos recibieron MTX IT para profilaxis del SNC durante el resto de la terapia del protocolo.
d: No dan las razones que ha provocado falta de datos o participantes.
e: La muestra tomada fue por conveniencia, provenientes del ensayo clínico y no brinda las características de los participantes de este desenlaces.

Pregunta clínica 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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Guolla (2023)	Eden (2010)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	x
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo		
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	x
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X	
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	x
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido		
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (metaanálisis)	X	
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del metaanálisis	X	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X	
16. Se declararon los conflictos de interés	X	
Puntaje	**14/16**	**3/16**
Confianza General	**Baja**	**Críticamente baja**

Evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Mortalidad *(seguimiento: mediana de 6 años)*	**Qiu (2023)**	+	+	- a	+ a	? b	+	? c
Recaída *(seguimiento: mediana de 6 años)*	**Qiu (2023)**	+	+	- a	- a	? b	+	? c
Tasa de eventos *(seguimiento: mediana de 6 años)*	**Qiu (2023)**	+	+	- a	- a	? b	+	? c
Eventos adversos *(seguimiento: mediana de 6 años)*	**Qiu (2023)**	+	+	- a	- a	- d	+	? c

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio de etiqueta abierta. En el caso del desenlace de mortalidad y eventos adversos, la falta de cegamiento no afectaría la evaluación del desenlace.
b: Se hizo análisis por intención a tratar pero no se menciona si hubo o no desviaciones al protocolo o descontinuación.
c: Existe un ligero desbalance entre los grupos en la variable de “Respuesta prednisona”. El grupo intervención presenta
d: En el análisis de toxicidad solo se contaron con 210 pacientes, de un total de 759 pacientes.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Recaída *(seguimiento: mediana de 3.7 años)*	**Yang (2021)**	+	+	- a	- a	+	+	+
Tasa de eventos *(seguimiento: mediana de 3.7 años)*	**Yang (2021)**	+	+	- a	- a	+	+	+
Eventos adversos *(seguimiento: mediana de 3.7 años)*	**Yang (2021)**	+	+	- a	- a	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio de etiqueta abierta.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Mortalidad *(seguimiento: mediana de 6.3 años)*	**Moerloose (2010)**	+	? a	? b	+	+	+	+
Recaída *(seguimiento: mediana de 6.3 años)*	**Moerloose (2010)**	+	? a	? b	? b	+	+	+
Tasa de eventos *(seguimiento: mediana de 6.3 años)*	**Moerloose (2010)**	+	? a	? b	? b	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: No se da detalles que describan el proceso de ocultamiento de la asignación.
b: No se menciona información sobre el estado del cegamiento de los participantes ni lo evaluadores.

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Recaída *(seguimiento: mediana de 7.3 años)*	**Arico (2008)**	+	+	- a	- a	? b	+	+
Tasa de eventos *(seguimiento: mediana de 7.3 años)*	**Arico (2008)**	+	+	- a	- a	? b	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio de etiqueta abierta
b: No menciona suficiente información para valorar el manejo de datos incompletos

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Mortalidad *(seguimiento: mediana de 4.7 años)*	**Conter (2007)**	+	+	- a	+	+	+	+
Recaída *(seguimiento: mediana de 4.7 años)*	**Conter (2007)**	+	+	- a	- a	+	+	+
Tasa de eventos *(seguimiento: mediana de 4.7 años)*	**Conter (2007)**	+	+	- a	- a	+	+	+
Eventos adversos *(seguimiento: mediana de 4.7 años)*	**Conter (2007)**	+	+	- a	- a	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: Estudio de etiqueta abierta

VII.4 Anexo N° 4: Estimación de uso de recursos

En base a las preguntas PICO formuladas se obtuvo la información para los procedimientos, insumos y medicamentos de las siguientes fuentes:

Tabla. Fuentes consultadas para los procedimientos, insumos y medicamentos de cada PICO

Contenido por variante	Fuente
Procedimientos médicos	Listado de los Procedimientos Médicos y Sanitarios contenidos en el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud PEAS vigente y su costo estándar según Resolución Ministerial N°539-2022-MINSA.
Medicamentos e Insumos	Catálogo Electrónico de Precios de Referencia de Medicamentos Esenciales del Sector Público (CATPREC)

Fuente: Elaboración propia

Los siguientes procedimientos médicos utilizados en las PICOS se listan a continuación:

CPMS	Denominación
8005	Perfil de electrolito, este perfil deberá incluir los siguientes: dióxido de carbono (82374), cloruro (82435), potasio (84132) y sodio (84295)
8503	Hemograma completo, 3ra. generación (N°, Fórmula, Hb, Hto, Constantes corpusculares, Plaquetas)
93303	Ecocardiografía transtorácica para anomalías cardiacas congénitas; completa
93000	Electrocardiograma, ECG de rutina con por lo menos 12 electrodos; con interpretación e informe
99231.02	Atención paciente-día hospitalización especializada continuada en Cardiología
20610	Artrocentesis con aspiración y/o inyección de articulación o bolsa sinovial mayor (p. ej. hombro cadera, articulación de la rodilla, bolsa subacromial)
70544	Angiografía por resonancia magnética de cabeza sin contraste
29856	Tratamiento asistido por artroscopía de fractura tibial, proximal (meseta); bicondilar, incluye fijación interna, cuando se realice incluye artroscopía)
80076	Perfil de la función hepática, este perfil debe incluir lo siguiente: albúmina (82040), total de bilirrubina (82247), bilirrubina directa (82248), alcalina fosfatasa (84075), proteínas totales (84155) alanino amino transferasa (ALT) (SGPT) (84460), aspartato aminotransferasa (AST) (SGOT (84450)
82565	Dosaje de creatinina en sangre
70553	Resonancia magnética de cerebro (incluyendo tallo cerebral); sin material de contraste, seguido de material(es) de contraste y secciones adicionales
96361	Infusión intravenosa, hidratación; inicial, cada hora adicional (registrar por separado además de código para el procedimiento principal)
96379	Inyección o infusión intraarterial o intravenosa terapéutica, profiláctica o diagnóstica no mencionada
72128	Tomografía axial computarizada, columna vertebral torácica; sin material de contraste
99284.01	Manejo inicial Consulta en emergencia problema es de alta severidad y requiere de evaluación urgente por el médico, pero no pone en riesgo inmediato a la vida. (Prioridad ll)
99293	Atención de hospitalización en unidad de cuidados intensivos pediátricos, día paciente
73525	Examen radiológico, artrografía de cadera, supervisión radiológica e interpretación

78363	Gammagrafía ósea trifásica
81001	Análisis de orina por tira de análisis o reactivo en tableta, para bilirrubina, glucosa, hemoglobina, cetonas, leucocitos, nitrito, pH, proteínas, gravedad especifica, urobilinógeno, cualquier número de estos componentes; automatizado, con microscopia
85023	Hemograma y recuento de plaquetas automatizados, y recuento manual diferencial de leucocitos (CBC)
70450	Tomografía axial computarizada de cerebro; sin material de contraste
95860	Electromiografía con aguja de una extremidad con o sin la evaluación de los músculos paravertebrales relacionados
82803	Dosaje de Gases en sangre, cualquier combinación de pH, p0O2, pO2, CO2, HCO3 (incluyendo la saturación de O2 calculada)
97799.02	Fisioterapia
95812.04	Monitoreo de electroencefalograma (EEG) de 180 minutos
99211	Consulta ambulatoria para la evaluación y manejo de un paciente continuador, nivel I
99215.02	Consulta ambulatoria especializada para la evaluación y manejo de un paciente continuador de rehabilitación
99231	Atención paciente día hospitalización
99246	Consulta médica especializada/subespecializada de 20 minutos
99263	Dia paciente en hospitalización de cuidados intermedios (incluye admisión y alta)
99283	Consulta en emergencia para evaluación y manejo de un paciente que requiere de estos tres componentes: historia localizada extendida del problema, examen clínico focalizado-extendido de problema decisión medica de moderada complejidad usualmente el problema es de moderada severidad. Prioridad III)
99285	Consulta en emergencia para evaluación y manejo de un paciente que requiere de estos tres componentes: historia localizada extendida del problema, examen clínico completo del problema decisión medica de alta complejidad usualmente el problema es de alta severidad y pone en riesgo inmediato la vida o deterioro severo funcional. {Prioridad I)
31623	Broncoscopía, rígida o flexible, incluye guía fluoroscópica, cuando se realice, con cepillado simple o protegido
87070	Cultivo bacterial, en cualquier fuente excepto orina, sangre o heces, con aislamiento e identificación presuntiva de cepas
87040.01	Hemocultivo con MIC)
87087	Urocultivo y Antibiograma
94010	Espirometría, incluyendo reporte gráfico, capacidad vital total y por tiempo, mediciones de flujo espiratorio, con o sin ventilación voluntaria máxima
83525	Dosaje de Insulina; total
81002	Análisis de orina por tira de análisis o reactivo en tableta, para bilirrubina, glucosa, hemoglobina, cetonas, leucocitos, nitrito, pH, proteínas, gravedad específica, urobilinógeno, cualquier número de estos componentes; no automatizado, sin microscopía
10930	Equipo de venoclisis para bomba de infusión clara unidad
16730	Equipo para bomba de infusión con volutrol unidad
E5012	Injerto óseo

El total de medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas se listan a continuación:

CODMED	Denominación
02641	Dexametasona (IV)
26364	Vincristina Sulfato (IV)

47285	Cloruro de Sodio 100 ml 0.9% (IV)
00890	Asparaginasa nativa (IV)
01776	Ciclofosfamida (PI 1h)
01778	Ciclofosfamida (PI 1h)
01873	Citarabina (IT)
01876	Citarabina (PI 3h)
02555	Daunorubicina parenteral (IV)
02657	Dexametasona (VO)
03353	Etoposido (IV)
03678	Folinato Calcico (VO)
04041	Ifosfamida (IV)
04665	Mercaptopurina (VO)
04760	Metotrexato sódico (IT)
04763	Metotrexato sódico
04764	Metotrexato (VO)
05585	Prednisona (IT)
05588	Prednisona (VO) 20mg
06187	Tioguanina (VO)
03718	Gabapentina (VO)
05443	Piperacilina+Tazobactam 4g+500mg INY
05590	Prednisona (VO) 50mg
05873	Sodio Cloruro 1L 0.009 (IV)
08080	Potasio fosfato (IV)
04085	Insulina humana (IV)

Para el cálculo final del uso de las tecnologías sanitarias evaluadas se siguieron una serie de supuestos, basados en la información remitida el Grupo elaborador de guías y de las reuniones con los expertos clínicos. Después de ello, se estableció de la siguiente manera:

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?

EVENTO ADVERSO SERIO	Dexametasona + Quimioterapia	Prednisona + Quimioterapia
Osteonecrosis	0.50%	0.93%

Pregunta N° 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?

EVENTO ADVERSO SERIO	Quimioterapia	Antraciclinas (Daunorubicina) + Quimioterapia
Cardiotoxicidad	2.53%	0.93%

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?

EVENTO ADVERSO SERIO	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide)	Metotrexato intratecal
Encefalopatía	1.8%	1.5%
Neuropatía motor o sensorial	6.5%	6.0%
Convulsiones	5.3%	3.7%

Pregunta clínica 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?

EVENTO ADVERSO SERIO	Pulsos de vincristina y dexametasona	No brindar pulsos de vincristina y dexametasona
Osteonecrosis	0.6%	0.5%
Neuropatía, motor o sensorial	1.4%	0.9%
Neumonía	1.7%	1.1%
Hiperglicemia	0.8%	0.4%

III.1 Valorización de los procedimientos y medicamentos cada variante clínica

Los costos del total de procedimientos médicos utilizados en todas las PICOS se listan a continuación:

CPMS	Denominación	Precio
8005	Perfil de electrolito, este perfil deberá incluir los siguientes: dióxido de carbono (82374), cloruro (82435), potasio (84132) y sodio (84295)	S/ 21.77
8503	Hemograma completo, 3ra. generación (N°, Fórmula, Hb, Hto, Constantes corpusculares, Plaquetas)	S/ 19.16
93303	Ecocardiografía transtorácica para anomalías cardiacas congénitas; completa	S/ 143.41
93000	Electrocardiograma, ECG de rutina con por lo menos 12 electrodos; con interpretación e informe	S/ 38.50
99231.02	Atención paciente-día hospitalización especializada continuada en Cardiología	S/ 392.99
20610	Artrocentesis con aspiración y/o inyección de articulación o bolsa sinovial mayor (p. ej. hombro cadera, articulación de la rodilla, bolsa subacromial)	S/ 219.90
70544	Angiografía por resonancia magnética de cabeza sin contraste	S/ 414.93
29856	Tratamiento asistido por artroscopía de fractura tibial, proximal (meseta); bicondilar, incluye fijación interna, cuando se realice incluye artroscopía)	S/ 3,301.23
80076	Perfil de la función hepática, este perfil debe incluir lo siguiente: albúmina (82040), total de bilirrubina (82247), bilirrubina directa (82248), alcalina fosfatasa (84075), proteínas totales (84155) alanino amino transferasa (ALT) (SGPT) (84460), aspartato aminotransferasa (AST) (SGOT (84450)	S/ 37.29

82565	Dosaje de creatinina en sangre	S/ 13.35
70553	Resonancia magnética de cerebro (incluyendo tallo cerebral); sin material de contraste, seguido de material(es) de contraste y secciones adicionales	S/ 754.87
96361	Infusión intravenosa, hidratación; inicial, cada hora adicional (registrar por separado además de código para el procedimiento principal)	S/ 80.52
96379	Inyección o infusión intraarterial o intravenosa terapéutica, profiláctica o diagnóstica no mencionada	S/ 20.23
72128	Tomografía axial computarizada, columna vertebral torácica; sin material de contraste	S/ 296.05
99284.01	Manejo inicial Consulta en emergencia problema es de alta severidad y requiere de evaluación urgente por el médico, pero no pone en riesgo inmediato a la vida. (Prioridad ll)	S/ 142.28
99293	Atención de hospitalización en unidad de cuidados intensivos pediátricos, día paciente	S/ 1,417.96
73525	Examen radiológico, artrografía de cadera, supervisión radiológica e interpretación	S/ 275.81
78363	Gammagrafía ósea trifásica	S/ 544.65
81001	Análisis de orina por tira de análisis o reactivo en tableta, para bilirrubina, glucosa, hemoglobina, cetonas, leucocitos, nitrito, pH, proteínas, gravedad especifica, urobilinógeno, cualquier número de estos componentes; automatizado, con microscopia	S/ 15.37
85023	Hemograma y recuento de plaquetas automatizados, y recuento manual diferencial de leucocitos (CBC)	S/ 19.16
70450	Tomografía axial computarizada de cerebro; sin material de contraste	S/ 296.05
95860	Electromiografía con aguja de una extremidad con o sin la evaluación de los músculos paravertebrales relacionados	S/ 114.45
82803	Dosaje de Gases en sangre, cualquier combinación de pH, p0O2, pO2, CO2, HCO3 (incluyendo la saturación de O2 calculada)	S/ 64.59
97799.02	Fisioterapia	S/ 33.15
95812.04	Monitoreo de electroencefalograma (EEG) de 180 minutos	S/ 326.13
99211	Consulta ambulatoria para la evaluación y manejo de un paciente continuador, nivel I	S/ 28.04
99215.02	Consulta ambulatoria especializada para la evaluación y manejo de un paciente continuador de rehabilitación	S/ 44.37
99231	Atención paciente día hospitalización	S/ 392.99
99246	Consulta médica especializada/subespecializada de 20 minutos	S/ 33.48
99263	Dia paciente en hospitalización de cuidados intermedios (incluye admisión y alta)	S/ 850.98
99283	Consulta en emergencia para evaluación y manejo de un paciente que requiere de estos tres componentes: historia localizada extendida del problema, examen clínico focalizado-extendido de problema decisión medica de moderada complejidad usualmente el problema es de moderada severidad. Prioridad III)	S/ 73.48
99285	Consulta en emergencia para evaluación y manejo de un paciente que requiere de estos tres componentes: historia localizada extendida del problema, examen clínico completo del problema decisión medica de alta complejidad usualmente el problema es de alta severidad y pone en riesgo inmediato la vida o deterioro severo funcional. {Prioridad I)	S/ 217.80
31623	Broncoscopía, rígida o flexible, incluye guía fluoroscópica, cuando se realice, con cepillado simple o protegido	S/ 406.93
87070	Cultivo bacterial, en cualquier fuente excepto orina, sangre o heces, con aislamiento e identificación presuntiva de cepas	S/ 34.87

87040.01	Hemocultivo con MIC)	S/ 65.11
87087	Urocultivo y Antibiograma	S/ 43.52
94010	Espirometría, incluyendo reporte gráfico, capacidad vital total y por tiempo, mediciones de flujo espiratorio, con o sin ventilación voluntaria máxima	S/ 98.25
83525	Dosaje de Insulina; total	S/ 28.59
81002	Análisis de orina por tira de análisis o reactivo en tableta, para bilirrubina, glucosa, hemoglobina, cetonas, leucocitos, nitrito, pH, proteínas, gravedad específica, urobilinógeno, cualquier número de estos componentes; no automatizado, sin microscopía	S/ 6.34
10930	Equipo de venoclisis para bomba de infusión clara unidad	S/ 0.56
16730	Equipo para bomba de infusión con volutrol unidad	S/ 2.55
E5012	Injerto óseo	S/ 166.86

Los costos del total de medicamentos e insumos utilizados en todas las PICOS se listan a continuación:

CODMED	Denominación	Precio
2641	Dexametasona (IV)	S/ 0.10
26364	Vincristina Sulfato (IV)	S/ 3.65
47285	Cloruro de Sodio 100 ml 0.9% (IV)	S/ 2.25
890	Asparaginasa nativa (IV)	S/ 5.07
1776	Ciclofosfamida (PI 1h)	S/ 12.83
1778	Ciclofosfamida (PI 1h)	S/ 6.90
1873	Citarabina (IT)	S/ 9.32
1876	Citarabina (PI 3h)	S/ 10.04
2555	Daunorubicina parenteral (IV)	S/ 15.0
2657	Dexametasona (VO)	S/ 0.01
3353	Etoposido (IV)	S/ 6.75
3678	Folinato Calcico (VO)	S/ 4.56
4041	Ifosfamida (IV)	S/ 11.77
4665	Mercaptopurina (VO)	S/ 0.57
4760	Metotrexato sódico (IT)	S/ 3.96
4763	Metotrexato sódico	S/ 12.19
4764	Metotrexato (VO)	S/ 0.06
5585	Prednisona (IT)	S/ 8.38
5588	Prednisona (VO) 20mg	S/ 0.10
6187	Tioguanina (VO)	S/ 5.55
3718	Gabapentina (VO)	S/ 0.08
5443	Piperacilina+Tazobactam 4g+500mg INY	S/ 0.18
5590	Prednisona (VO) 50mg	S/ 0.01
5873	Sodio Cloruro 1L 0.009 (IV)	S/ 0.01
8080	Potasio fosfato (IV)	S/ 11.25
4085	Insulina humana (IV)	S/ 7.25

III.2 Estimación de criterio de uso de recursos por cada pregunta PICO

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?

Resultados	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	Diferencia en recursos por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)
	Denominación	Denominación			
Uso de recursos	Dexametasona 10 mg/m2/día 8 a 28 días + Quimioterapia **Costo por paciente de S/ 106.74**	Prednisona vía oral 60 mg/m2/día en días 8 al 28+ Quimioterapia **Costo por paciente de S/ 103.54**	760 mg más por cada paciente	S/ 3.20 más por cada paciente	S/ 320.00
Eventos adversos serios	Osteonecrosis 3.90% **Costo: S/ 298.44**	Osteonecrosis 3.60% **Costo: S/ 275.49**	0.30% más de eventos adversos	S/ 22.957 más por cada paciente	S/ 2,295.71
	Costo Total			**S/ 26.16**	**S/ 2,615.71**
	UIT			**0.01**	**0.51**

La diferencia del costo anual para una paciente menor de 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción, tomando en cuenta los usos de recursos entre la intervención (Dexametasona + Quimioterapia) y el comparador (Prednisona + Quimioterapia) es de S/ 3.20 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/ 320 aproximadamente. Mientras que, para los eventos adversos serios, la diferencia por costo anual para cada paciente es de S/ 22.957 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/ 2,615.71. Lo que nos da un costo total de S/ 2,615.71. Expresándolo en términos de Unidades Impositivas Tributarias (UIT) para el año 2024 (S/ 5,150) estamos ante un costo de 0.51 UIT. De acuerdo con la información anterior, la pregunta 2 se está ubicando en el umbral de costos similares.

Pregunta N° 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?

Resultados	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	Diferencia en recursos por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)
	Denominación	Denominación			
Uso de recursos	Quimioterapia sola **Costo por paciente de S/ 33.98**	Antraciclinas (Daunorubicina) 30 mg/m2/día + Quimioterapia **Costo por paciente de S/ 84.98**	136.8 mg menos por cada paciente	S/ 51 menos por cada paciente	-S/ 5,100.00

Eventos adversos serios	Cardiotoxicidad 0.5% **Costo: S/ 63.90**	Cardiotoxicidad 2.53% **Costo: S/ 323.32**	2.03% menos de eventos adversos	S/ 259.4 menos por cada paciente	-S/ 25,940.00
	Costo Total			**-S/ 310.40**	**-S/ 31,040.00**
	UIT			**0.06**	**-6.03**

La diferencia del costo anual para una paciente menor de 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo estándar en fase de inducción, tomando en cuenta los usos de recursos entre la intervención (Quimioterapia sola) y el comparador (Antraciclinas (Daunorubicina)) es de - S/ 51 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de - S/ 5,100 aproximadamente. Mientras que, para los eventos adversos serios, la diferencia anual para cada paciente es de - S/ 259.4 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de - S/ 25,940. Lo que nos da una diferencia total de - S/ 31,040, el cual representa un ahorro. Expresándolo en términos de Unidades Impositivas Tributarias (UIT) para el año 2024 (S/ 5,150) estamos hablando de un ahorro de 6.03 UIT. Lo que ubica a la pregunta 3 dentro del umbral de ahorro moderado.

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?

Resultados	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	Diferencia en recursos por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)
	Denominación	Denominación			
Uso de recursos	Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide) **Costo por paciente de S/ 4869,56**	metotrexato intratecal **Costo por paciente de S/ 4683,24**	760 mg más por cada paciente	s/ 186,32 más por cada paciente	S/ 18,632.00
Eventos adversos serios	Encefalopatía 1.8% Neuropatía motor o sensorial 6.5% Convulsiones 5.3% **Costo: S/ 572.88**	Encefalopatía 1.5% Neuropatía motor o sensorial 6% Convulsiones 3.7% **Costo: S/ 478.12**	2.4% más de eventos adversos	S/ 94,77 más por cada paciente	S/ 9,477.00
	Costo Total			**S/ 281.09**	**S/ 28,109.00**
	UIT			**0.05**	**5.46**

La diferencia del costo anual para una paciente menor de 18 años con LLA de riesgo alto, tomando en cuenta los usos de recursos entre la intervención (Terapia intratecal triple (metotrexato, citarabina y corticoide)) y el comparador (metotrexato intratecal) es de S/186.32 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/18,632 aproximadamente. Mientras que, para los eventos adversos serios, la diferencia por costo anual para cada paciente es de S/ 94.77 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/ 9,477. Lo que nos da un costo total de S/ 28,109. Expresándolo en términos de Unidades Impositivas Tributarias (UIT) para el año 2024 (S/ 5,150) estamos ante un costo de 5.46 UIT. De acuerdo con esto, la pregunta 4 se está ubicando en el umbral de costos similares.

Pregunta clínica 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?

Resultados	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	Diferencia en recursos por paciente	Diferencia en costo anual por paciente (S/)	Diferencia Total por 100 personas al año (S/)
	Denominación	Denominación**			
Uso de recursos	Pulsos de vincristina y dexametasona Costo por paciente de **S/ 277.61**	No brindar pulsos de vincristina y dexametasona Costo por paciente de **S/ 251.58**	199.9 mg más por cada paciente	S/ 26 más por cada paciente	S/2,600.00
Eventos adversos serios	Osteonecrosis 0.6% Neuropatía, motor o sensorial 1.4% Neumonía 1.7% Hiperglicemia 0.8% **Costo :S/ 310.28**	Osteonecrosis 0.5% Neuropatía, motor o sensorial 0.9% Neumonía 1.1% Hiperglicemia 0.4% **Costo :S/ 208.60**	1.6% más de eventos adversos	S/ 101.68 más por cada paciente	S/10,168.00
	Costo Total			**S/ 127.68**	**S/12,768.00**
	UIT			**0.02**	**2.48**

La diferencia del costo anual para una paciente menor de 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo estándar en fase de mantenimiento, tomando en cuenta los usos de recursos entre la intervención (Pulsos de vincristina y dexametasona) y el comparador (No brindar pulsos de vincristina y dexametasona) es de S/ 26 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/ 2,600 aproximadamente. Mientras que, para los eventos adversos serios, la diferencia por costo anual para cada paciente es de S/ 101.68 y la diferencia total anual por 100 pacientes sería de S/ 10,168. Lo que nos da un costo total de S/ 12,768. Expresándolo en términos de Unidades Impositivas Tributarias (UIT) para el año 2024 (S/ 5,150) estamos ante un costo de 2.48 UIT. De acuerdo con lo anterior, la pregunta 5 se está ubicando en el umbral de costos similares.

VII.5 Anexo N° 5: Prioridades de investigación

El panel de expertos identificó la necesidad de investigaciones de alta calidad con respecto a los siguientes temas:

N° de Pregunta	Prioridades de investigación
Pregunta 1	• Realizar estudios genéticos en población peruana para desarrollar una estrategia de categorización de riesgo basada en evidencia local.
Pregunta 2	• Determinar niveles de actividad (bloqueo) de asparaginasa en población pediátrica peruana. • Determinar los niveles de anticuerpos contra asparaginasa.

Pregunta 3	• Estudios de adherencia a tratamiento de prednisona en población pediátrica menor a 10 años.
Pregunta 4	• Estudios de efectividad que evalúen la sobrevida de pacientes con LLA que no reciben antraciclinas en comparación con los que reciben antraciclinas.
Pregunta 5	• Estudios en la población pediátrica SNC 3, sobre los escenarios de la terapia intratecal. • Estudios sobre la dosis de metotrexato intratecal para cada grupo de riesgo.
Pregunta 6	• Estudios de adherencia al tratamiento en pacientes de riesgo alto que reciben pulsos de vincristina más dexametasona • Impacto de la farmacogenómica en la toxicidad por mercaptopurina en la población pediátrica peruana • Estudios para identificar los motivos de abandono de tratamiento de mantenimiento.
Pregunta 7	• Evaluación de los efectos a largo plazo de los sobrevivientes a LLA en nuestro medio. • Determinación de perfil genómico de paciente pediátrico con LLA. • Resultados a largo plazo del trasplante en pacientes pediátricos peruanos con LLA (tiempo a trasplante, sobrevida, recaída).