

<p>Fuerza: Debido a que la certeza global de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	
<p>Recomendación para el grupo de riesgo alto</p>	
<p>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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <p>El GEG decidió incluir una consideración adicional para especificar la dosis de los pulsos de vincristina y dexametasona, basada en la evidencia disponible (67).</p>	<p>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.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja</p> <p>⊕○○○</p> <p><u>Consideraciones adicionales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Recaída • Remisión completa • Calidad de vida <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>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).</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Candidatos a trasplante en pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA en primera remisión completa*</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. </div>

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.