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?

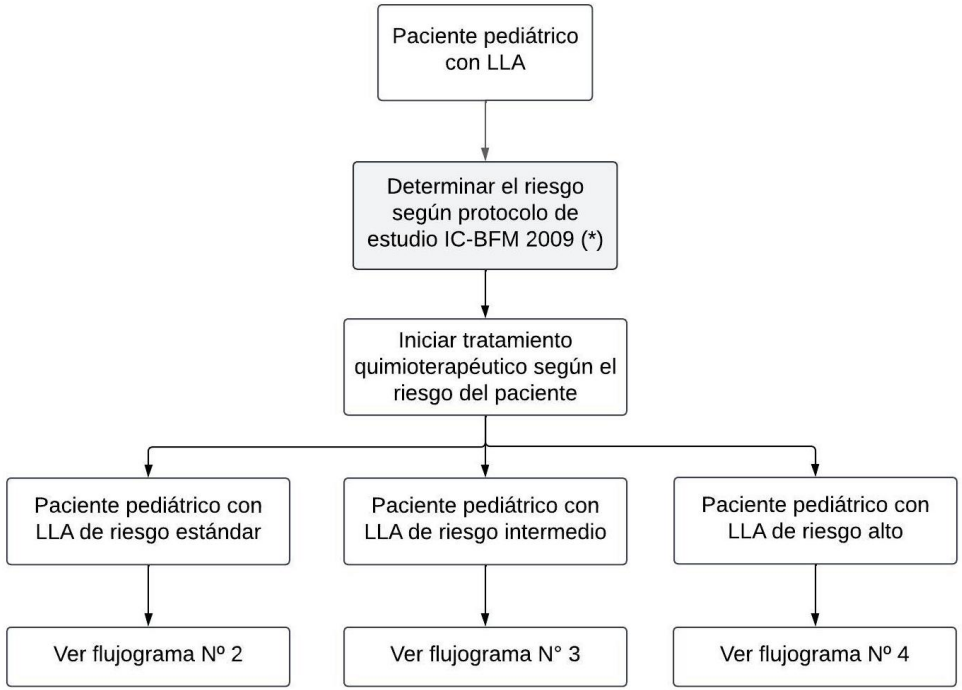
Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios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

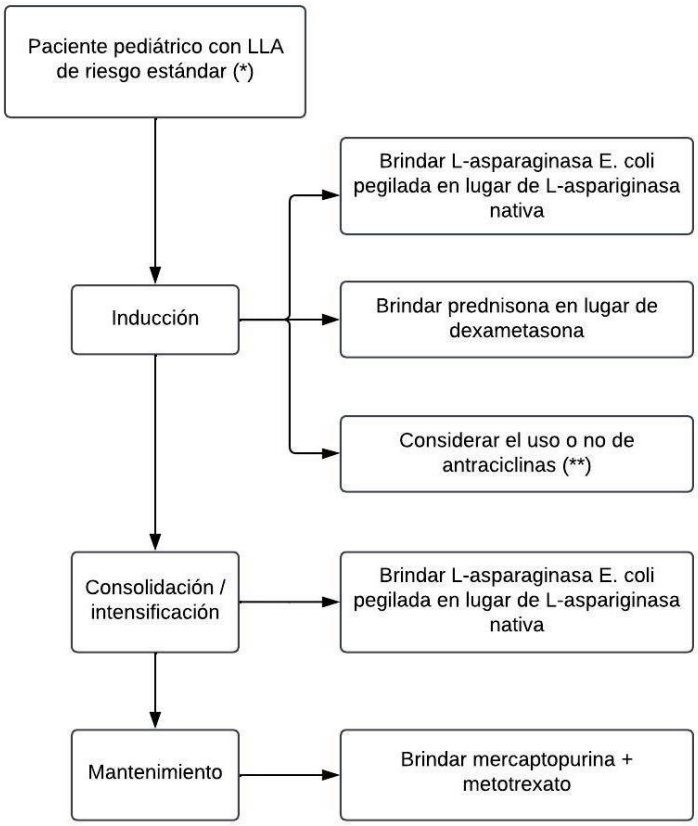
· RI y, si está disponible, FCM-EMR > 10 % o estado de médula M3 el día 15
· RE si está disponible EMR-CMF > 10 %
· SP: ≥ 1000 blastos/µL en el día 8
· Estado de médula M2 o M3 el día 33
· Translocación t(9;22) [BCR/ABL] o t(4;11) [MLL/AF4]
· Hipodiploidía ≤ 44 cromosomas

**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

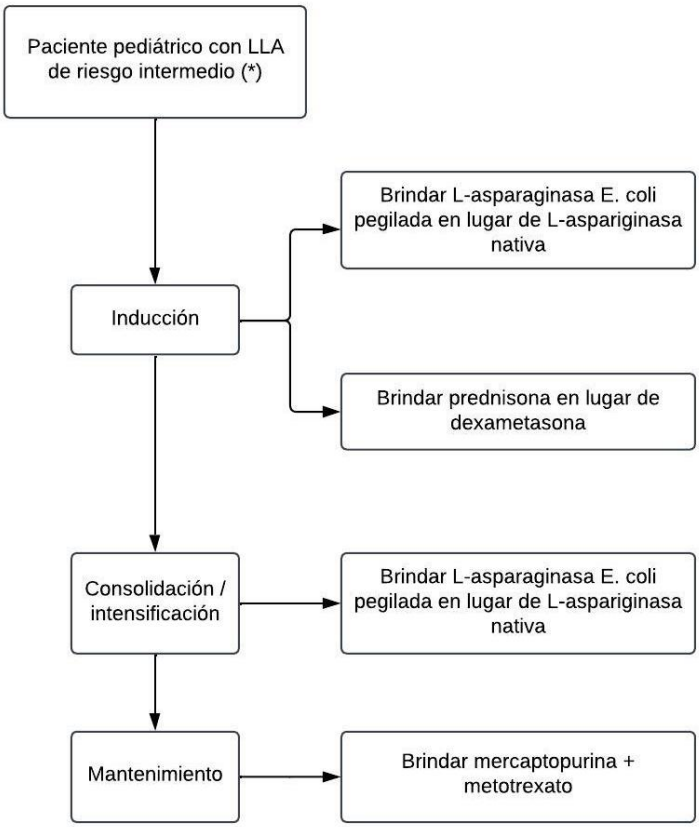


(*) Las recomendaciones brindadas en este flujograma deben ser añadidas al tratamiento quimioterapéutico e intratecal habitual

(**) 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** ·

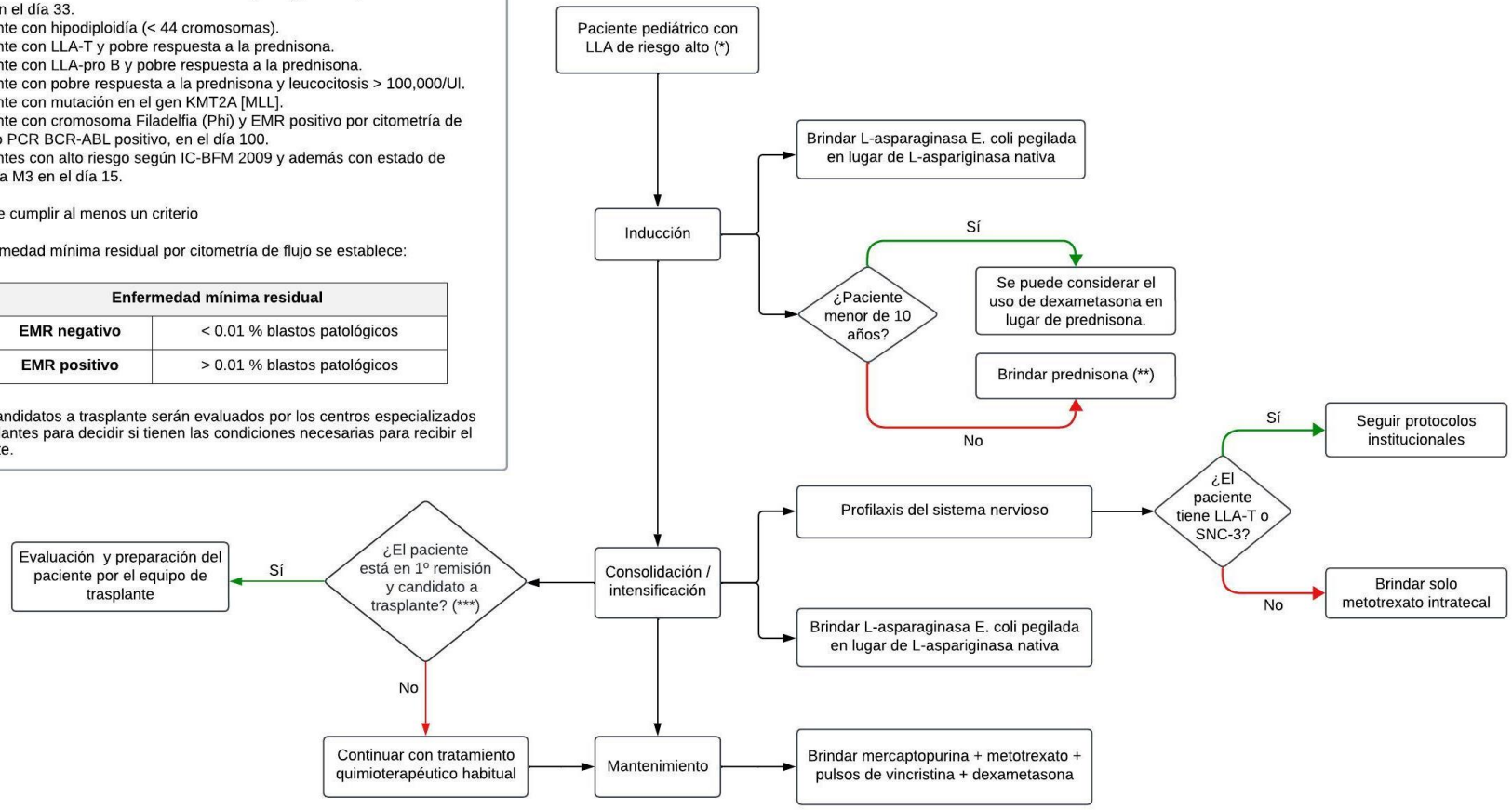
- Paciente con enfermedad mínima residual (EMR) positivo por citometría de flujo en el día 33.
- Paciente con hipodiploidía (< 44 cromosomas).
- Paciente con LLA-T y pobre respuesta a la prednisona.
- Paciente con LLA-pro B y pobre respuesta a la prednisona.
- Paciente con pobre respuesta a la prednisona 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.