

Guía de práctica clínica

para la detección, tratamiento y
seguimiento de leucemias linfoblástica y
mieloide en población mayor de 18 años.

Versión para profesionales de la salud 2017

Guía No. 34

AGRADECIMIENTOS

El Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias y el Instituto Nacional de Cancerología ESE agradecen sinceramente a todas las personas que con sus aportes contribuyeron al desarrollo de la presente Guía de práctica clínica. Versión para pacientes y cuidadores.

Asimismo, a las siguientes fundaciones de pacientes por su participación y colaboración en el desarrollo de esta guía: Fundación Colombiana de Leucemias y Linfomas, Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ESE (ASUFINC), y Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

La declaración de conflictos de interés la realizó el grupo desarrollador de la guía al inicio del proceso. Ninguno de los participantes en la elaboración declaró tener conflictos de interés.

©Ministerio de Salud y Protección Social
Departamento Administrativo de Ciencia
Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS.

Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.
Sistema de Seguridad Social – Colombia.

Versión completa
GUÍA No. 34

ISBN: 978-958-5401-31-0
Bogotá, Colombia
Publicación 2017

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del **Instituto Nacional de Cancerología ESE**, cuyo propósito fue la elaboración de una *Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica aguda y mieloide aguda y crónica en población mayor de 18 años*, la cual contiene una guía de práctica clínica basada en la evidencia y evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Financiación: Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Colciencias, Convocatoria 563/2012, Contrato No. 482-2012 Código de proyecto No. 2101-563-35722.

Independencia Editorial: el contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia de Colciencias y del Ministerio de Salud y Protección Social. La conformación del grupo elaborador, la selección de las preguntas y desenlaces y las tecnologías para evaluación económica fueron realizadas en su totalidad y de forma independiente por el grupo elaborador. La participación de las entidades reguladoras se limitó a lo especificado por la *Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*.

©Ministerio de Salud y Protección Social.
Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en
Salud – COLCIENCIAS.

**Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento
de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años.**

Guía No. 34

ISBN: 978-958-5401-31-0
Bogotá, Colombia
Publicación 2017

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimotercera – propiedad intelectual: “En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad de intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social”, y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Cómo citar:

Colombia. Ministerio de salud y Protección Social. Guía de Práctica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años GPC en Internet Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2017 Disponible en gpc.minsalud.gov.co.



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA SERNA
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

GERMÁN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad



COLCIENCIAS

CESAR OCAMPO RODRÍGUEZ

Director General

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA

Subdirector General

PAULA FERNANDA CHIQUILLO LONDOÑO

Secretaria General

ÓSCAR GUALDRÓN GONZÁLEZ

Director de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

JAIME CALDERÓN HERRERA

Director Ejecutivo

CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ

*Subdirector de Evaluación de Tecnologías en
Salud*

ÁNGELA PÉREZ GÓMEZ

*Subdirector de Producción de Guías de
Práctica Clínica*

JAIME RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Diseminación

JOSÉ LUIS GUITIÉRREZ NOREÑA

Subdirector de Operaciones



MINSALUD

LEONARDO ARREGOCÉS
ABEL ERNESTO GONZALEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
ÓSCAR ARIEL BARRAGÁN RÍOS

*Equipo Técnico Oficina de
Calidad*



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN
DIANA ISABEL OSORIO

Equipo Técnico



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia
Por el control del cáncer

Líder – Experto Temático

*Leonardo José Enciso
Olivera*

Grupo de Expertos Temáticos

*Carmen Lucía Roa
Claudia Casas Patarroyo
Juan Felipe Combariza
Marcos Arango Barrientos
Mario Andrés Arenas
Mantilla
Martha Leticia Suárez
Acuña
Natalia Patricia Villarroya
Salgado
Virginia Abello Polo*

Grupo Metodológico

*Claudia Irene Ibáñez
Antequera
Carlos Pinzón Flórez
Carolina Sandoval Salinas
Martín Cañón
Andrés González Rangel
Juan Camilo Fuentes*

Grupo de Evaluación Económica

*Óscar Gamboa
Carlos Gamboa
Ana Milena Gil*

Grupo de Implementación

*Lida Janneth Salazar Fajardo
Devi Nereida Puerto Jiménez*

Instituciones de Pacientes y

Cuidadores Participantes

Yolima Méndez

**Grupo Apoyo Temas de Pacientes
y Cuidadores**

*Dennys Del Rocío García Padilla
Juan Camilo Fuentes Pachón
María Del Pilar García Padilla
Martha Lucía Díaz Argüello
Milady García Pérez*

Soporte Administrativo

Esther Correa

Financiación

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del Instituto Nacional de Cancerología ESE, cuyo propósito fue la elaboración de la Guía de Práctica Clínica para para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica aguda y mieloides aguda y crónica en población mayor de 18 años, la cual contiene una guía de práctica clínica basada en la evidencia y las evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS, Convocatoria 563/2012, Contrato No. 482- 2012 Código de proyecto No. 2101-563-35722.

Independencia editorial

El contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social. La conformación del grupo elaborador, la selección de las preguntas y los desenlaces y las tecnologías para evaluación económica fueron realizados en su totalidad y de forma independiente por el grupo desarrollador. La participación de las entidades reguladores se limitó a lo especificado por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Panel Nacional de Expertos. Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG para así establecer los profesionales que quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y los que podrían participar en la votación durante el consenso de expertos.

Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los cinco años a partir del 1 de mayo del 2014, de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia.

Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o la aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente tanto a profesionales de la salud expertos en área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, como a pacientes representantes de asociaciones y fundaciones de pacientes.

Contenido

1. Introducción	14
2. Antecedentes	15
3. Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica	17
3.1. Alcance	17
3.2. Objetivos	17
3.3. Población a la que se dirige la guía de práctica clínica	18
3.4. Usuarios diana de la guía y ámbito asistencial	18
4. Metodología	19
Proceso de conformación del GDG	20
4.1. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y estudios primarios	20
4.2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	21
4.3. Puntos de buena práctica	22
4.3.1. Nota sobre tablas de resumen de estudios clínicos y tablas de juicio para el paso de la evidencia a la recomendación	23
4.4. Metodología del panel de expertos	23
4.5. Actualización	23
5. Recomendaciones	24
5.1. Recomendaciones leucemia linfoblástica aguda (LLA)	24
5.1.1. Recomendaciones para el diagnóstico y la definición del riesgo en pacientes adultos con LLA	24
5.1.2. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con LLA	31
5.2. Recomendaciones leucemia mieloide aguda (LMA)	60
5.2.1. Recomendaciones para diagnóstico y definición del riesgo en pacientes adultos con LMA	60
5.2.2. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con LMA	65
5.3. Recomendaciones leucemia mieloide crónica (LMC)	87
5.3.1. Recomendaciones para el diagnóstico y la clasificación de la LMC	87
5.3.2. Recomendaciones para el tratamiento de la LMC	92
6. Manejo de la toxicidad por imatinib	105
Toxicidad hematológica	105
Toxicidad no hematológica	105
6.1. Manejo de la toxicidad por nilotinib	106
Toxicidad hematológica	106
Toxicidad no hematológica	107
6.2. Manejo toxicidad por dasatinib	108

Toxicidad hematológica	108
Fase crónica	108
Fase acelerada o blástica	108
Toxicidad no hematológica	109
7. Implementación	119
7.1. Análisis de barreras	122
7.1.1. Barreras generales	123
7.1.2. Barreras específicas	125
8. Referencias	126
9. Anexos	144
9.1. Anexo 1. Formato conflicto de interés	144
9.1.1. Herramienta 2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés	144
2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés.	152
Algoritmos	153
9.1.2. Algoritmos de leucemia mieloide aguda	156
9.1.3. Algoritmos de leucemia mieloide crónica	159
Protocolo de tratamiento de pacientes adultos con LLA	165
Indicadores	184

Algoritmos

Algoritmo 1. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LLA	153
Algoritmo 2. Selección del tratamiento inicial de pacientes adultos con LLA	154
Algoritmo 3. Evaluación post-inducción y tratamiento posterior de pacientes adultos con LLA	155
Algoritmo 4. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LMA	156
Algoritmo 5. Selección del tratamiento inicial en pacientes adultos con LMA	157
Algoritmo 6. Estrategias de tratamiento pos inducción en pacientes adultos con LMA	158
Algoritmo 7. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con sospecha de LMC	159
Algoritmo 8. Selección del tratamiento inicial en pacientes adultos con LMC	160
Algoritmo 9. Seguimiento basado en PCR de pacientes adultos con LMC en tratamiento	161
Algoritmo 10. Seguimiento basado en citogenética de pacientes adultos con LMC en tratamiento	162
Algoritmo 11. Tratamiento de pacientes adultos con LMC y falla de la primera línea de tratamiento	163
Algoritmo 12. Tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase acelerada y fase blástica	164

Tablas

Tabla 1. Significados de los cuatro niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE	21
Tabla 2. Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación	22
Tabla 3. Escala pronóstica de Sokal*	88
Tabla 4. Definiciones de las fases leucemia mieloide crónica	89
Tabla 5. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla	113
Tabla 6. Recomendaciones trazadoras	120
Tabla 7. Children`s Cancer Group	165
Tabla 8. NOPHO 92	168
Tabla 9. FRALLE 93	171
Tabla 10. GRAALL 2003	173
Tabla 11. GIMEMA 0288	176
Tabla 12. The Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group	178
Tabla 13. PETHEMA ALL-AR-03	179
Tabla 14. LALA – 94	182
Tabla 15. Hyper-CVAD	183

1. Introducción

Las leucemias son un grupo de desórdenes heterogéneos con características clínicas, histológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticos diversos. El sistema de clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuesto en el 2008 (1) y su actualización del 2016 (2,3) describen las neoplasias hematológicas como entidades específicas partiendo del principio de que es posible clasificar las enfermedades en: las originadas en células de linaje mieloide o linfoide y las que se originan en células maduras o células precursoras.

De esta forma, tanto la leucemia linfoblástica aguda como la leucemia mieloide aguda corresponden a enfermedades originadas en células precursoras y la leucemia mieloide crónica se relaciona con el grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas. La leucemia linfocítica crónica se agrupa dentro de las neoplasias de células B maduras y es considerada como una misma entidad con el linfoma linfocítico de célula pequeña por lo que no será considerada dentro de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) (2).

La presente GPC ha sido desarrollada de forma sistemática y siguiendo los pasos señalados en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano(4). Además, considera la evidencia disponible que ofrece recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de pacientes adultos con leucemias linfoblástica aguda y mieloide aguda y crónica. Con esta GPC se espera tener repercusión en la supervivencia de los pacientes y en el uso óptimo y racional de los recursos destinados para su atención en Colombia.

La versión de profesionales de la GPC es un instrumento de consulta rápida para permitir a los mismos una toma informada de decisiones en preguntas de los temas cubiertos. Para facilitar la lectura y la consulta se han omitido tablas con información detallada de estudios clínicos y las tablas de juicios utilizadas en el paso de la evidencia a la recomendación por considerar que dificultan el entendimiento del texto. Se recomienda consultar la versión completa de la guía donde se pueden encontrar todas las tablas referidas, así como las tablas de calificación de acuerdo al sistema GRADE y la información de cada uno de los artículos revisados e incluidos (ver Anexos en la versión completa).

2. Antecedentes

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de las células madre hematopoyéticas que se caracterizan por: una proliferación clonal no controlada; una pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación, y la consecuente disrupción de la hematopoyesis normal (1). En 2012 se estimaron 350.000 nuevos casos de leucemias en el mundo, que representan cerca del 3% de los casos de cáncer (sin incluir el cáncer de piel no melanoma) (5). Las tasas de incidencia más altas se han observado en población blanca de los Estados Unidos y en Canadá (6). Sin embargo, por áreas geográficas no se observa una marcada variación en el riesgo como sí lo hay para otros tipos de cáncer. El número de muertes anuales por leucemias se estima en 265.471, que representa cerca del 3% de las muertes por cáncer (5).

En la región de América Latina y el Caribe se presentan cerca de 29.000 nuevos casos anuales de leucemia, que representan el 2,7% del total de casos de cáncer esperados en ambos sexos (5). En hombres, las tasas de incidencia de leucemias más altas corresponden a Brasil, Colombia y Argentina, mientras que en mujeres están en Argentina, Brasil y Ecuador (6). Las tendencias en las tasas de mortalidad por leucemia han mostrado leves descensos en algunos países de la región, mientras que en otros países como Brasil y Ecuador hay tendencia al incremento; estos hallazgos contrastan con el comportamiento de la mortalidad observado en los Estados Unidos donde ha habido una constante disminución de la misma (7).

La clasificación de las leucemias es compleja y ha cambiado a través de los años. Desde el punto de vista de la epidemiología descriptiva, la información se presenta usualmente en cuatro tipos básicos: leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crónica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA), y leucemia linfóide crónica (LLC), sin embargo, esta última se considera hoy en día como un linfoma No Hodgkin (8).

La incidencia de leucemia por edad es bimodal, con un incremento del riesgo entre los dos y los cinco años. Presenta un segundo pico hacia los 25 años y posteriormente un incremento gradual con la edad; el riesgo elevado en la infancia obedece principalmente a LLA, mientras que en los adultos mayores la LLC es la leucemia predominante. El riesgo de la leucemia mieloide aguda se incrementa progresivamente con la edad (8).

De acuerdo con las estimaciones más recientes de Globocan (2012), en Colombia se esperan cada año cerca de 1.338 nuevos casos de leucemia en hombres (TAE 6,3 por 100.000) y 1.290 casos en mujeres (TAE de 5,4 por 100.000) (5). Estas cifras son similares a que las que se

habían estimado a nivel nacional para el periodo 2002-2006, donde las tasas de incidencia para hombres y mujeres fueron de 6,8 por 100.000 y 5,7 por 100.000, respectivamente (9).

En Colombia, aunque no se ha cuantificado, es conocido que muchos de los pacientes con sospecha de leucemia no tienen acceso a un diagnóstico completo que implica: un extendido de sangre periférica; un estudio morfológico de la médula ósea; una citometría de flujo, y pruebas de citogenética en médula ósea. Aunque se han hecho esfuerzos por contar con parámetros mínimos requeridos y especificaciones técnicas a nivel del país, cabe resaltar que no han estandarizado muchos de estos procedimientos y no se cuenta con información sobre la capacidad diagnóstica en las principales ciudades.

La realización del diagnóstico confiable y completo debería poder hacerse en centros especializados de diagnóstico, bajo estándares iguales y contando con un modelo de referencia y contrarreferencia exitoso. Iniciar un manejo terapéutico sin un diagnóstico preciso tiene implicaciones serias para los pacientes desde el punto de vista de la supervivencia y la calidad de vida, así como sobre el sistema de salud generando gastos innecesarios en una enfermedad que es de altísimo costo.

La complejidad y la diversidad de las leucemias en términos de etiología, patogénesis y curso clínico, implican la necesidad de tratamientos con un grupo multidisciplinario en centros especializados que contemplen todas las medidas de soporte necesarias. Entre estas cabe resaltar: las condiciones locativas de hospitalización individual; las condiciones de aislamiento relativo; las posibilidades de realizar transfusiones; el monitoreo constante de fiebre, y la capacidad de reacción inmediata ante signos de alarma. Las recomendaciones presentadas en esta guía permitirán una aproximación más homogénea tanto al diagnóstico como al tratamiento de los pacientes con estas condiciones, con un beneficio clínico y económico al pretender generar una mejor utilización de los recursos con una práctica basada en la mejor evidencia disponible.

3. Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica

3.1. Alcance

El alcance de la presente GPC, considerando la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, relaciona: tanto el diagnóstico y el tratamiento en población adulta de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide aguda (LMA), como el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento en población adulta de la leucemia mieloide crónica (LMC).

3.2. Objetivos

Generar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la LLA en población adulta, con el fin de:

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con LLA.
- Determinar los métodos diagnósticos más adecuados para pacientes adultos con LLA.
- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada al riesgo.
- Disminuir la heterogeneidad en el tratamiento por grupos de edad basados en la evidencia disponible.

Generar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la LMA en población adulta, con el fin de:

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con LMA.
- Determinar los métodos diagnósticos más adecuados para pacientes adultos con LMA.
- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada al riesgo.
- Disminuir la heterogeneidad en el tratamiento para pacientes de 18 a 60 años y para mayores de 60 años con LMA, basados en la evidencia disponible.

Generar recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la LMC en población adulta, con el fin de:

- Mejorar la supervivencia global de pacientes adultos con LMC.
- Determinar los métodos diagnósticos más adecuados para pacientes adultos con LMC.

- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada al riesgo.
- Disminuir la heterogeneidad del tratamiento en cada fase de la enfermedad basados en la evidencia disponible.

3.3. Población a la que se dirige la guía de práctica clínica

Esta guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha de leucemia aguda.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLA.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con sospecha de LMC.
- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMC.

En esta guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia aguda de linaje ambiguo.
- Pacientes en estado de gestación.
- Paciente en crisis blástica de neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo.
- Pacientes con neoplasias mieloides relacionadas con la terapia.
- Pacientes con síndrome mielodisplásico.
- Pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo.

3.4. Usuarios diana de la guía y ámbito asistencial

Los usuarios diana de esta GPC son los profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes con sospecha de leucemia aguda; diagnóstico confirmado de LLA o LMA o con diagnóstico confirmado de LMC, en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención entre los que se encuentran:

- Servicios de baja complejidad: médicos generales, enfermeras no especialistas.
- Servicios de mediana complejidad: médicos internistas, especialistas en medicina familiar y especialistas en medicina de urgencias.
- Servicios de alta complejidad: hematólogos, hemato-oncólogos, oncólogos, patólogos, profesionales en enfermería oncológica y personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas de laboratorio en el proceso de diagnóstico y de tratamiento de pacientes con LLA, LMA o LMC.

4. Metodología

Para el desarrollo de la presente guía se siguieron los pasos señalados en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (4).

Una vez conformado el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), que contó con un grupo de profesionales expertos en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las leucemias linfoblástica y mieloide en adultos, este formuló un conjunto de preguntas preliminares que fueron sometidas a un proceso de priorización. Luego de definir la lista de preguntas clínicas priorizadas, se elaboraron con la estrategia PICO las preguntas clínicas específicas. La identificación de desenlaces se realizó de forma paralela a la definición de preguntas clínicas mediante la metodología PICO. Para la graduación de los mismos por parte de los expertos clínicos se utilizó la Herramienta 5 propuesta por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, mediante la metodología establecida por el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (10). La incorporación de la calificación de los desenlaces por parte de los pacientes se realizó mediante una metodología de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo.

Durante la fase de desarrollo de la guía, inicialmente se llevó a cabo una búsqueda sistemática dirigida a identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, pero finalmente ninguna GPC evaluada fue incluida puesto que ninguna obtuvo una puntuación que superara el 60% en el dominio tres relacionado con rigor en la elaboración. Por lo tanto, se prosiguió con el paso de desarrollo de *novi* de la guía.

Se desarrollaron estrategias de búsquedas de *novi* de revisiones sistemáticas y de estudios primarios para todas las preguntas PICO. Se

ejecutaron las búsquedas en diferentes bases de datos electrónicas y se incluyeron otras fuentes de información. Como primer paso, se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas para dar respuesta a las preguntas clínicas. Posterior a esta búsqueda, si las revisiones sistemáticas no contestaban la pregunta clínica, se iniciaba la búsqueda y la selección de estudios primarios. En ambos casos, se tamizaron títulos y resúmenes por dos evaluadores de forma independiente.

Proceso de conformación del GDG

El grupo desarrollador de la Guía (GDG) contó con un grupo de profesionales experto en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las leucemias linfoblásticas y mieloide en adultos. Este fue liderado por un médico internista con especialidad en hematología, miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología y hematólogo del Instituto Nacional de Cancerología. El grupo de expertos de metodológicos estuvo conformado por profesionales en la salud con maestría o especialización en ciencias clínicas y epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología. El grupo de evaluación económica de las diferentes etapas de la guía se contó con la participación de un representante de los pacientes, Médicos generales, Médicos Especialistas, Enfermeras y Psicólogas.

Se utilizó la Herramienta 2 (Anexo 1) de la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano” para establecer los conflictos de interés de los integrantes del grupo. Cada integrante fue evaluado, de acuerdo a la herramienta 3 de la Guía Metodológica, por parte del líder temático, coordinador metodológico y un metodólogo para establecer su participación dentro del grupo desarrollador de la guía (Anexo 1).

4.1. Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y estudios primarios

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de las plantillas de lectura crítica propuestas por SIGN (11) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta herramienta permiten clasificar los estudios, según los criterios de calidad metodológica que se hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos, en tres categorías: alta calidad (++), aceptable (+) o inaceptable (-). La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó con la metodología GRADE (10).

Tabla 1. Significados de los cuatro niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE

Niveles de evidencia		Representación gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del efecto.	
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	
Muy Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	

Para la formulación de las recomendaciones se seleccionó la modalidad de panel de expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. Para la graduación de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE.

4.2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

De acuerdo a la metodología GRADE (2) las opciones para la graduación de la recomendación fueron fuerte o débil y la dirección en contra o a favor. En la siguiente tabla se muestra los niveles de la evidencia y los grados de recomendaciones:

Tabla 2. Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
Alto	Con investigaciones adicionales es muy poco probable que cambie la confianza de la estimación del efecto.
Moderado	Con investigaciones adicionales es probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Bajo	Con investigaciones adicionales es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Grados de recomendación	
Fuerte	Existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación fuerte a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación fuerte en contra de la intervención). Una recomendación fuerte implica que la mayoría de los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación.
Débil	No existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación débil a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación débil en contra de la intervención). Una recomendación débil implica que no todos los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación. En estos casos se debe considerar con más cuidado las circunstancias del paciente, sus preferencias y sus valores.

4.3. Puntos de buena práctica

Se generaron puntos de buena práctica a partir del consenso de expertos basada en la experiencia del GDG y de los diferentes participantes de interés. Estos puntos no son basados en la evidencia pero permiten una buena práctica en el tratamiento de los pacientes.

4.3.1. Nota sobre tablas de resumen de estudios clínicos y tablas de juicio para el paso de la evidencia a la recomendación

La versión de profesionales de la GPC es un instrumento de consulta rápida para permitir a los profesionales una toma informada de decisiones de los temas cubiertos. Para facilitar la redacción se han omitido tablas con información detallada de estudios clínicos y las tablas de juicios utilizadas en el paso de la evidencia a la recomendación por considerar que dificultan el entendimiento del texto. Sin embargo, se recomienda consultar la versión completa de la guía donde se pueden encontrar todas las tablas referidas, así como las tablas de calificación de acuerdo al sistema GRADE y la información de cada uno de los artículos revisados e incluidos (ver sección de Anexos de la versión completa).

4.4. Metodología del panel de expertos

A partir de la metodología de consenso formal descrita en la Guía metodológica (19), y de acuerdo con los requerimientos particulares de esta GPC, se seleccionó la modalidad de panel de expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. El coordinador temático y el líder metodológico seleccionaron los expertos clínicos que discutirían la evidencia encontrada para las preguntas de la guía por el grupo de revisores expertos de cada una de la guías elaboradas. La reunión tuvo lugar el 5 de noviembre de 2014 en el Hotel Tequendama, en la ciudad de Bogotá. Se sometieron a discusión los temas de detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento. Antes de dar inicio a la reunión, los expertos clínicos realizaron la declaración de conflicto de intereses la cual fue evaluada por el líder temático y el coordinador metodológico de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica. La votación de los expertos clínicos del GDG siguieron las recomendaciones de la Guía Metodológica. La votación fue confidencial y se realizó por medio de voto electrónico y los resultados fueron registrados en una base de datos creada exclusivamente para ello. En los casos en que no existiera acuerdo en la primera ronda, se retroalimentó al grupo de experto clínicos, quienes exponían sus acuerdos y desacuerdos y se procedió a una segunda ronda de votación.

4.5. Actualización

La actualización de la presente guía debe ser realizada en el 2020 de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida

por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia.

Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o la aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a profesionales de la salud expertos en el área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de las asociaciones y fundaciones de pacientes. El Ministerio de Salud es el encargado de comisionar la actualización de este documento.

5. Recomendaciones

5.1. Recomendaciones leucemia linfoblástica aguda (LLA)

5.1.1. Recomendaciones para el diagnóstico y la definición del riesgo en pacientes adultos con LLA

Tópico 1. Signos y síntomas clínicos que hacen sospechar LLA en adultos

La presentación clínica de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) generalmente es de pocas semanas y suelen presentarse síntomas generales, como: astenia, adinamia, pérdida de peso, diaforesis nocturna, hiporexia y compromiso del estado general. Estos pueden ser secundarios al compromiso infiltrativo de la médula ósea o estar asociados a la presencia de compromiso de órganos específicos. Debido al compromiso infiltrativo de la médula ósea, se produce anemia que conlleva al desarrollo de astenia, adinamia, disnea, y al hallazgo en el examen físico de palidez y taquicardia. La trombocitopenia puede condicionar sangrados en las mucosas, pefequias o hematomas. La leucocitosis o leucopenia y en particular la neutropenia, pueden relacionarse con el desarrollo de fiebre la cual puede estar presente al diagnóstico hasta en el 11% de los casos y requiere tratamiento de manera inmediata (13).

El compromiso de órganos específicos es variable y para el caso del compromiso en el sistema nervioso central, su incidencia se ha reportado entre el 5 y el 60% de los casos y puede estar condicionado por factores de riesgo (14). Se caracteriza por la presencia de cefalea, vómito, alteración del estado mental o compromiso neurológico focal. Las

alteraciones visuales pueden ser variables y al examen del fondo de ojo se pueden documentar áreas de isquemia, hemorragias retinianas e infiltrados algodanosos (15).

La presencia de esplenomegalia y hepatomegalia se encuentran hasta en el 38% y 16% de los casos respectivamente, y suele manifestarse como dolor abdominal difuso. Se encuentra compromiso nodal con aparición de adenomegalias en el 16% de los casos (16,17). Algunos pacientes refieren dolor articular y óseo inespecífico, relacionado con la expansión de células blásticas en la médula ósea. El compromiso de otros órganos como piel o testículo es menos frecuente pero siempre debe incluirse el examen testicular en varones con sospecha de LLA y debe además recordarse que puede existir compromiso de otros órganos (13).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Los síntomas de la leucemia linfoblástica aguda pueden ser generales e inespecíficos y se debe sospechar en un paciente que se presenta con astenia, adinamia, dolor óseo, pérdida de peso, fiebre y diaforesis nocturna.
- En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, los síntomas derivados del compromiso medular están dados por la presencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia, con manifestaciones clínicas de astenia, palidez, sangrado o fiebre.
- Si se sospecha leucemia linfoblástica aguda, se debe considerar la existencia de compromiso de otros órganos como sistema nervioso central, retina, bazo, hígado y ganglios con manifestaciones como: alteración de la visión a audición, compromiso de pares craneanos, alteración del sensorio, esplenomegalia, hepatomegalia y adenomegalias.

Tópico 2. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y la clasificación de la LLA en adultos

Las leucemias linfoblásticas agudas son neoplasias clonales malignas de las células B y T progenitoras que producen falla medular y pancitopenia debido al remplazo de las células normales de la médula ósea por células tumorales (18). Sin tratamiento, la enfermedad avanza con rapidez y es fatal; además, la muerte usualmente se relaciona con infección o hemorragia, lo que hace muy importante su diagnóstico temprano.

Las leucemias resultan de la mutación de una sola célula madre hematopoyética (usualmente por una serie de alteraciones genéticas más

que un por solo evento), cuya progenie forma un clon de células leucémicas. Las alteraciones genéticas que conducen a la transformación leucémica generalmente resultan de alteraciones mayores en los cromosomas las cuales pueden ser detectadas en la citogenética convencional. Otros cambios, como las mutaciones puntuales o las duplicaciones parciales, pueden ser reconocidas con análisis del ADN o del ARN (19).

Las leucemias agudas actualmente se clasifican, de acuerdo a la OMS (1) en:

- 1. Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificada de otra forma:** neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje B.
- 2. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B con anomalías genéticas recurrentes:** neoplasias de células precursoras (linfoblastos) de linaje B caracterizadas por anomalías genéticas recurrentes, que incluyen translocaciones balanceadas y anomalías que comprometen los cromosomas. Estas alteraciones específicas fueron incluidas en la clasificación por estar asociadas a hallazgos clínicos o fenotípicos específicos, porque tienen implicaciones pronósticas importantes o demuestran otra evidencia que son procesos biológicamente diferentes y mutuamente exclusivos con otras entidades.

2.1. Las alteraciones genéticas específicas son:

- t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* (alteración que confiere mal pronóstico).
- t(v;11q23); *MLL* rearrreglado (alteración que confiere mal pronóstico).
- t(12;21)(p13;q22); *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)* (alteración que confiere pronóstico favorable).
- Hiperdiploide (alteración que confiere pronóstico favorable).
- Hipodiploide. (alteración que confiere mal pronóstico).
- t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*.
- t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)*.

- 3. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T:** neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje T.

Realizar un diagnóstico certero es crucial para la selección del tratamiento más adecuado. Teniendo en cuenta que las categorías diagnósticas o los subgrupos pueden diferir unos de otros en la línea celular afectada, la historia natural, la escogencia del tratamiento óptimo y el pronóstico con o sin tratamiento, reconocerlo permite el desarrollo de acercamientos terapéuticos que resultan en un mejor desenlace (20).

El diagnóstico y la clasificación de las leucemias linfoblásticas agudas requieren de técnicas diagnósticas múltiples que incluyen:

Microscopía (morfología, citoquímica e histología): incluye el estudio de la morfología en la sangre periférica, el aspirado de médula ósea, las improntas y la biopsia de médula ósea.

Inmunofenotipificación (citometría de flujo y/o inmunohistoquímica): la citometría de flujo, que es el método recomendado en todos los casos, requiere muestra en fresco de médula ósea o sangre periférica (cuando hay células blásticas en periferia) y es crítica para la asignación apropiada del linaje de los blastos y para detectar aberrancias antigénicas útiles para la evaluación subsecuente de enfermedad mínima residual (18).

Inmunohistoquímica: se puede realizar en el material fijado y decalcificado de la biopsia de médula ósea y puede utilizarse en algunos especímenes con limitaciones para realizar citometría de flujo, como aspirados secos, médulas impactadas o hemodilución (18,19).

Genética (cariotipo convencional, FISH y/o genética molecular): se realiza en muestras en fresco de aspirado de médula ósea y permite la identificación de algunos de los subgrupos pronósticos, siendo los más importantes de identificar los de pronóstico adverso.

Todas estas técnicas son complementarias en el proceso diagnóstico (21).

El proceso diagnóstico inicial en la evaluación de un de un posible caso de leucemia aguda implica la integración de los hallazgos clínicos, los parámetros hematológicos y las características morfológicas de las células circulantes(18). Las técnicas especializadas como la citoquímica y el inmunofenotipo complementan la valoración morfológica en la decisión de que es un proceso proliferativo agudo y que es de linaje linfóide.

Las pruebas genéticas deben ser rápidas, ya que la información genotípica relevante para la estratificación del riesgo, el pronóstico y el tratamiento deben ser entregadas al clínico en el momento del diagnóstico o poco tiempo después de este. Los subgrupos genéticos, particularmente en la leucemia linfoblástica aguda B son de mucha importancia para asignar los grupos de riesgo y para determinar el tratamiento (18,22).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

Para el diagnóstico y la clasificación de la leucemia linfoblástica aguda se debe realizar:

- Estudio morfológico completo: tomar muestras de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea.
- Inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo.
- Estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso como t(9;22)(q34;q11.2).

Pregunta 1. ¿Cuál es la ventaja de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con respecto a la citogenética convencional para detectar anomalías citogenéticas de alto riesgo en pacientes adultos con diagnóstico de LLA?

Resumen de la evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se incluyeron estudios de pruebas diagnosticadas y calificadas como de aceptable calidad (SIGN). La calidad global de la evidencia a través de los desenlaces críticos fue moderada.

El estudio de Campbell et al. (1999) (23) evaluó casos de LLA con resultados de citogenética y RT-PCR discordantes e identificó las razones de estas discrepancias. Se identificaron 15 pacientes con LLA que tenía ambos estudios. Siete tuvieron resultados discordantes. Los resultados reportados confirman la necesidad de la realización tanto de citogenética como de RT-PCR para identificar el grupo cromosoma Filadelfia positivo. Otro estudio (Pullarkat et al., 2008) (24) realizado a partir de muestras de 140 pacientes, reportó 31 pacientes (22%) con cariotipo normal mediante citogenética convencional y 36 (26%) con t(9; 22) mediante citogenética convencional o FISH. Cuatro grupos citogenéticos (normal, t(9;22)/BCR/ABL1 positivo, otro desfavorable y misceláneo), fueron definidos al inicio del estudio para clasificar los resultados combinados de la citogenética convencional y los análisis mediante FISH. El análisis de supervivencia demostró que el cariotipo, detectado por citogenética convencional y/o FISH, fue el principal determinante del pronóstico, resaltando la necesidad de la realización de técnicas complementarias que garanticen la clasificación apropiada de los pacientes en un grupos de riesgo citogenético.

Mancini et al. (2008) (25) evaluaron 106 muestras de pacientes adultos con LLA mediante citogenética convencional, FISH y RT-PCR, siendo los resultados enmascarados a los investigadores de cada método. Setenta y tres pacientes fueron clasificados como de linaje B y 33 con linaje T. La citogenética convencional se realizó con éxito en 77/106 casos (72%) y en 15 de ellos (14%) se identificó t (9,22). 37 casos tenían un cariotipo aparentemente normal, mientras que 25 presentaban anomalías cromosómicas distintas de la t (9,22). Se analizaron al menos 10 metafases para cada caso. Se realizó además Fluorescencia por Hibridación in situ (FISH), utilizando una sonda que se extiende por el gen BCR en 22q11 marcada con una señal roja y una sonda que abarca el gen ABL en 9q34 marcada con una señal verde. El porcentaje medio de células en interfase con una señal aparente de fusión BCR/ABL, evaluado en 10 donantes de médula ósea, fue de 0,75% (rango 0,5 ± 1%) con una desviación estándar de 0,26%. Por lo tanto, el valor de corte para evitar falsos positivos debido a la superposición coincidente de BCR y ABL fue fijado en 1,5% (media +/- 3 sd de los controles). Mediante FISH en interfase se detectó una fusión BCR/ABL en 22/106 (21%) casos analizados. Seis casos con FISH positivo no pudieron ser analizados por citogenética debido a la falta de metafases. Todos los 106 casos fueron estudiados al diagnóstico mediante RT - PCR para la presencia del gen de fusión BCR/ABL.

Una RT PCR positiva se observó en 21 casos (20%); 13 casos mostraron un reordenamiento en m-BCR, seis en M-BCR y dos presentaron concurrentemente transcripciones M-BCR y m- BCR. Un caso que reporto t (9, 22) por FISH y citogenética convencional. resultó repetidamente negativos por RT-PCR utilizando los cebadores para las dos regiones de corte. Por lo tanto, el ARN se analizó mediante RT-PCR usando tanto los cebadores sentido BCR (#1 y #2) en combinación con un cebador antisentido complementario al exón abl 3 (#5). La reacción de amplificación dio un producto con la pareja de cebadores #1 y #5 que indican que este caso tenía una fusión inusual de los genes, que resultaba en una transcripto de BCR-ABL con unión e1a3. Con estos resultados el FISH en interfase surge como una herramienta confiable, rápida y relativamente barata para la detección de reordenamientos BCR-ABL al momento del diagnóstico en pacientes adultos con LLA, teniendo una sensibilidad claramente superior al cariotipo convencional y pudiendo en algunos casos resultar también superior a la de RT-PCR cuando se presentan reordenamientos inusuales.

Un estudio adicional (Pelz et al., 2002) (26) analizó muestras de 71 pacientes adultos con LLA, LMC, LMC y otras neoplasias mieloproliferativas crónicas mediante citogenética convencional y FISH para BCR/ABL1. Fueron analizados más de 200 núcleos por paciente, encontrando una correlación estrecha entre los resultados del FISH y la citogenética convencional. Sin embargo, el FISH permitió una cuantificación precisa de los reordenamientos BCR/ABL1 incluso cuando existía un bajo porcentaje de células aberrantes. No se obtuvieron resultados falsos positivos o falsos negativos. Además, la sonda de FISH detectó tres reordenamientos crípticos y un reordenamiento complejo de BCR/ABL1, que no eran visibles por citogenética convencional. Se concluyó que el FISH detecta con fiabilidad cromosomas Ph + estándar, así como las translocaciones variantes y permite una cuantificación precisa de los reordenamientos BCR/ABL1 antes y durante el tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

De acuerdo a la evidencia disponible, el panel de expertos acordó que deben realizarse estudios genéticos (cariotipo convencional y genética molecular) en particular para detectar anomalías citogenéticas que confieren pronóstico adverso como la t(9;22)(q34;q11.2) en las muestras de médula ósea de pacientes adultos con LLA, al existir casos en las técnicas de citogenética convencional, no permiten una adecuada clasificación en grupos de riesgo citogenético los cuales son una de los principales determinantes del pronóstico. Adicionalmente se acordó que debe realizar estudio morfológico completo a partir de: muestras de sangre periférica, aspirado de medula ósea y biopsia de medula ósea así como inmunotipificación por citometría de flujo en todos los casos para un diagnóstico definitivo.

RECOMENDACIÓN 1.1.

Se recomienda la realización de citogenética convencional y de pruebas moleculares para detección de anomalías citogenéticas de alto riesgo (en particular t(9;22); t(1;19) y t(4;11)), en pacientes adultos con LLA, ya que son técnicas complementarias que permiten la identificación y clasificación en diferentes grupos de riesgo y en algunos casos (como en pacientes con t(9;22)), una selección apropiada del tratamiento.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.1.2. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con LLA

Tópico 3. Medidas de soporte requeridas para el manejo de pacientes adultos con sospecha clínica o paraclínica de LLA antes de ser remitidos a un nivel especializado de atención

Aunque los resultados del tratamiento de la LLA en adultos siguen siendo insatisfactorios, la supervivencia global a 5 años en la mayoría de los estudios se encuentra entre el 35% y el 50% (18). Una parte fundamental de la atención de los pacientes con leucemia aguda en general y LLA en particular, es la identificación y el tratamiento temprano de las complicaciones asociadas con la enfermedad. Dado que la presentación clínica de los pacientes con LMA) y LLA es muy similar, siendo necesaria la realización de estudios especializados no disponibles en los niveles más básicos de atención para su clasificación, las estrategias de soporte presentadas en este documento se aplican a todos los pacientes con hallazgos clínicos o de laboratorio que hacen sospechar leucemia aguda como se describió en el capítulo correspondiente.

Las medidas de soporte son entendidas en esta guía como aquel conjunto de acciones médicas y/o de enfermería realizadas para permitir la detección temprana y el tratamiento oportuno de las complicaciones relacionadas con la enfermedad que presentan pacientes con LLA y que pueden ser realizadas en centros que no son especializados en el tratamiento del cáncer.

Identificación de complicaciones específicas y medidas de soporte

La atención clínica de los pacientes con LLA es compleja e implica la utilización de diferentes estrategias de soporte encaminadas a diagnosticar y tratar las complicaciones propias de la enfermedad así como las derivadas del tratamiento con quimioterapia citotóxica (20). Las complicaciones que se van a considerar en este capítulo son: la identificación y el tratamiento de las citopenias; el diagnóstico y el tratamiento general del síndrome de lisis tumoral, y la identificación y el tratamiento de la neutropenia febril. Este capítulo no pretende realizar una revisión exhaustiva de cada una de estas condiciones para las

cuales existen guías de práctica clínica independientes que pueden ser consultadas.

La **anemia** y la **trombocitopenia** son manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes con LLA al momento de la presentación inicial. La decisión de transfundir glóbulos rojos empaquetados (GRE) o plaquetas debe ser influenciada por las características clínicas y los hallazgos de laboratorio como ha sido recomendado por diferentes sociedades médicas. Para el caso específico de pacientes con anemia las guías de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB por sus siglas en inglés), recomienda en pacientes hemodinámicamente estables transfundir GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl (27). En pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada evaluación clínica, tomando en cuenta los signos, síntomas y antecedentes. Esta misma aproximación se aplica a los pacientes con sospecha de LLA. Para el caso de la transfusión de plaquetas, es necesario realizar una adecuada evaluación de los síntomas hemorrágicos los cuales son principalmente el sangrado por piel y mucosas manifestado en forma de petequias y equimosis, gingivorragia, menorragia, hematuria y ocasionalmente sangrado digestivo o sangrado en el sistema nervioso central. Los pacientes afebriles y que no presentan síntomas o solamente presentan manifestaciones clínicas menores como petequias deben ser transfundidos con plaquetas cuando los recuentos son menores de $10.000/\text{mm}^3$ (28). En los pacientes con fiebre y manifestaciones hemorrágicas menores se considera apropiado un umbral para transfusión profiláctica de plaquetas de $20.000/\text{mm}^3$. Los pacientes con manifestaciones hemorrágicas mayores como el sangrado digestivo y el sangrado en sistema nervioso central (confirmación o sospecha) requieren transfusiones frecuentes para mantener recuentos plaquetarios seguros y deben ser remitidos de forma temprana a un centro asistencial especializado.

El **síndrome de Lisis Tumoral (SLT)** es una emergencia oncológica definida como un conjunto de alteraciones metabólicas que se producen como consecuencia de la liberación masiva y abrupta de los componentes celulares a la sangre, luego de una rápida lisis de las células malignas (29). Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lisis tumoral son los que cursan con neoplasias hematológicas en particular LLA, LMA, Linfoma Burkitt y Linfoma B Difuso de Célula Grande, en particular aquellos que presentan una alta carga tumoral al diagnóstico definida por un recuento de leucocitos mayor a $25.000/\text{mm}^3$ (30).

Las principales alteraciones metabólicas que presentan los pacientes con SLT son hiperuricemia; hiperpotasemia; hiperfosfatemia; hipocalcemia y daño renal manifestado por elevación de los valores de creatinina. Las manifestaciones clínicas principales son el desarrollo de arritmias

cardíacas y muerte súbita; convulsiones; alteraciones del estado mental; tetania, aunque en muchos casos no presentan síntomas en las etapas iniciales (29).

Las medidas de soporte a realizar en pacientes con sospecha de LLA son: monitorización mediante laboratorios de las alteraciones referidas; hidratación adecuada con SSN 0,9% y vigilancia de la diuresis; administración de alopurinol en dosis usuales de 300 mg/día, y remisión rápida a un centro de tratamiento especializado. La alcalinización de la orina no se recomienda en la actualidad. Es necesario recordar que la lisis tumoral se puede presentar antes del inicio de cualquier forma de tratamiento y que la monitorización de laboratorio donde la misma esté disponible debe realizarse de forma diaria en tanto el paciente es remitido a centro especializado en cáncer.

La **Neutropenia** es definida como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ o que se espera disminuya a menos de $500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad de Enfermedad Infecciosas de América (IDSA por su sigla en inglés), la **fiebre** es definida como una sola temperatura oral mayor a $38,3\text{ C}$ o más de 38 C por sostenida durante un periodo de una hora. La neutropenia febril es considerada una urgencia dado que el retardo en el inicio del tratamiento antibiótico se relaciona con una mayor probabilidad de sepsis y un peor pronóstico (31). Los pacientes con sospecha de LLA que se presentan con neutropenia febril deben ser considerados de alto riesgo por lo que deben recibir tratamiento intrahospitalario. Las intervenciones recomendadas son: examen físico detallado, incluyendo la región perianal sin realización de tacto rectal; toma de hemocultivos; realización de radiografía del tórax e inicio temprano de tratamiento antibiótico. El tratamiento antibiótico debe ser iniciado de forma temprana y debe ajustarse a la microbiología local, pero debe seguir como principio que debe ser administrado por vía intravenosa, a dosis máxima, seleccionando un antibiótico bactericida y con cobertura adecuada para *Pseudomonas Aeuruginosa* (Ej. Piperacilina-tazobactam; carbapenémico; cefepime; ceftazime).

Es necesaria la remisión temprana a un centro especializado.



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Los pacientes con sospecha de LLA hemodinámicamente estables deben recibir transfusión de GRE cuando los valores de hemoglobina son inferiores a 7 gr/dl.
- En aquellos pacientes con valores de hemoglobina entre 7 y 8 gr/dl es necesario realizar una adecuada valoración de los signos, los síntomas y los antecedentes para definir la necesidad de transfusión de GRE.
- Los pacientes con sospecha de LLA afebriles y con recuentos de plaquetas menores de 10.000/mm³ debe recibir transfusión profiláctica de plaquetas así se encuentren asintomáticos.
- Los pacientes con sospecha de LLA que cursan febriles y con manifestaciones hemorrágicas menores deben recibir transfusiones plaquetarias profilácticas con recuentos de plaquetas entre 10.000 y 20.000/mm³.
- Los pacientes con sospecha de LLA se consideran de riesgo para el desarrollo de lisis tumoral y es necesario realizar estudios de laboratorio para identificar las alteraciones metabólicas y corregirlas.
- Los pacientes con sospecha de LLA deben recibir hidratación con SSN 0,9% y se debe monitorizar el gasto urinario.
- El tratamiento con alopurinol 300 mgs vía oral día debe ser considerado en los pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha de LLA, independiente de los valores de ácido úrico al momento de la presentación.
- Los pacientes neutropenicos deben ser objeto de medidas de aislamiento protector y vigilancia frecuente de la curva térmica. Si el paciente desarrolla neutropenia febril deben realizarse los estudios indicados e iniciar de manera temprana antibióticos de amplio espectro por vía parenteral ajustados en lo posible de acuerdo a la microbiología de cada prestador.

Pregunta 2. ¿Cuál es el esquema de tratamiento más seguro y efectivo para pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA?

Resumen de la evidencia

La comparación entre los esquemas de tratamiento con protocolos pediátricos vs. protocolos construidos para adultos incluyó una revisión

sistemática. La revisión sistemática de Ram *et al.* (2012) (32) obtuvo una calificación de alta calidad (SIGN) porque presentó los estudios incluidos y excluidos, además de revisar la posibilidad de sesgo de publicación. La calidad del desenlace tasa de remisión completa fue baja por imprecisión de los intervalos de confianza del estimador. La supervivencia global y libre de evento fueron calificados como de baja calidad por imprecisión y evidencia indirecta. Ninguno de los 11 estudios incluidos en la revisión fue un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Se reportó una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa en los pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con los protocolos convencionales para adultos a los 3 años y al final del período de estudio de 5 años (RR 0,58, IC del 95%: desde 0,51 hasta 0,67, 8 ensayos, 1.956 pacientes, y RR 0,59, IC del 95%: 0,52 a 0,66, 10 ensayos, 2.246 pacientes, respectivamente). La reducción absoluta del riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 3 años fue de 0,20 y el número necesario a tratar para prevenir una muerte con los regímenes pediátricos fue de 5 (IC 95% 4-7). Hubo un aumento estadísticamente significativo en la tasa de remisión completa en los pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con los protocolos convencionales para adultos (RR 1,05, IC 95% 1,1 a 1,10, I² 55%, modelo de efectos aleatorios, 7 ensayos, 1.947 pacientes).

En términos de supervivencia libre de evento, se registró un aumento estadísticamente significativo en pacientes que recibieron regímenes inspirados en protocolos de tratamiento pediátricos en comparación con los pacientes tratados con protocolos convencionales para adultos a los 3 años (RR 1,66, IC 95%: 1,39 a 1,99, I² 61%, modelo de efectos aleatorios, 9 ensayos, 1.739 pacientes). Para el desenlace tasa de recaída hubo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de recaídas en el grupo tratado con protocolos pediátricos en comparación con el grupo tratado con protocolos estándar para adultos (RR 0,51, IC 95%: 0,39 a 0,66; I² 54%, modelo de efectos aleatorios, 8 ensayos, 1.952 pacientes). en términos de mortalidad sin recaída no se observaron diferencias entre los dos grupos (RR 0,53, IC 95%: 0,19 a 1,48; I² 56%, modelo de efectos aleatorios, 4 ensayos, 436 pacientes).

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que en pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA, la evidencia sugiere beneficio del uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica, en términos de disminución de la mortalidad, aumento de la supervivencia libre de evento y de las tasas de remisión completa.

 <p>RECOMENDACIÓN 2.1.</p>	<p>Se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica*, para el tratamiento de pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA con el fin de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

*Protocolos descritos en Anexo 8.2.1

Pregunta 3. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más seguro y efectivo en pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA?

Resumen de la evidencia

Larson *et al.* 1998 (33), RA, presentaron los resultados de un ensayo fase II que fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN. Este esquema de quimioterapia combinada utilizó una fase de inducción y ciclos de consolidación. El ciclo de inducción utilizó una dosis única de ciclofosfamida en el día 1; 3 días consecutivos de daunorrubicina, vincristina semanal, L-asparaginasa cada 15 días, y 3 semanas de prednisona. Después de 1 año del estudio (76 pacientes), la reducción de un tercio de la dosis se aplicaron a los pacientes mayores de 60 años para la ciclofosfamida y la daunorrubicina y el tratamiento con prednisona se redujo a 7 días, debido a una alta tasa de mortalidad causada por inducción infección en este grupo de edad. La intensificación temprana (ciclo II) incluyó los 2 meses de tratamiento usando ciclofosfamida, citarabina subcutánea, 6-mercaptopurina (6-MP) vía oral, vincristina y L-asparaginasa subcutánea. Dos años después del inicio del estudio y luego del reclutamiento de 156 pacientes, el protocolo fue modificado a fin de que la profilaxis del SNC con dos dosis de metotrexate intratecal iniciara durante ciclo II. En el ciclo III, la profilaxis del SNC se completó con la irradiación craneal (2400 cGy) y 5 dosis semanales de metotrexate intratecal asociado con 6-MP oral diaria, seguido de un breve período de mantenimiento utilizando 6-MP oral y metotrexate vía oral semanalmente. El Ciclo IV fue un ciclo de intensificación final de 8 semanas de duración, seguido de tratamiento de mantenimiento prolongado con 6-MP oral diaria y metotrexate semanal más pulsos mensuales de vincristina y prednisona. En este estudio se incluyeron 197 pacientes de los cuales

167 (85%) alcanzaron una remisión completa (RC); 13 (7%) tuvieron enfermedad refractaria, y 17 (9%) fallecieron durante la inducción. Se observó una tasa de RC superior en los pacientes más jóvenes (94% para los menores de 30 años, el 85% para los 30 a 59 años, y el 39% para los mayores de 60 años, $P < 0,001$) y en los que tenían una masa mediastínica (100%) o blastos con inmunfenotipo de célula T.

La coexpresión de antígenos mieloides no afectó la tasa de respuesta o la duración de la misma. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, la mediana de supervivencia para todos los 197 pacientes fue de 36 meses y la duración media de remisión para los 167 pacientes que lograron remisión completa fue de 29 meses.

Labar *et al.* publicaron los resultados de dos estudios realizados por el grupo EORTC. El primer de ellos (34) (EORTC_ALL3), fue un ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con un esquema de quimioterapia. Si la remisión completa no se logró en el día 28 se administró terapia de rescate con citarabina y amsacrine. A todos los pacientes que lograron RC se les administró un esquema de consolidación consistente en L-Asparaginasa seguida de ciclofosfamida. Dos semanas después de la administración los pacientes recibieron citarabina (1 g/m² cada 12 horas) durante 6 días. Los pacientes menores de 51 años de edad fueron considerados para trasplante alogénico de células madre. Todos los pacientes sin un donante, menores de 51 años, fueron asignados aleatoriamente a recibir un trasplante autólogo o quimioterapia de mantenimiento. De los 340 pacientes elegibles, 279 fueron ≤ 50 años de edad. De estos, 220 alcanzaron RC. De estos, 184 pacientes iniciaron la consolidación y de estos 68 tenían y 116 no tenían hermano donante. La mediana de seguimiento fue de 9,5 años; 93 pacientes recayeron, 26 murieron en RC y en total murieron 116 pacientes. El trasplante alogénico se realizó en 47 (68%) pacientes con un donante mientras que la quimioterapia de mantenimiento o trasplante autólogo se le dio a 84 (72%) pacientes sin un hermano donante. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 6 años fue similar en los grupos con y sin donante [38,2% (SE = 5,9%) vs. 36,8% (SE = 4,6%), HR 1,01, IC 95%: 0,67-1,53]. Comparando el grupo de donantes con el grupo de no donantes, los primeros tenían una menor incidencia de recaída (38,2% frente a 56,3%, $p = 0,001$), pero una mayor incidencia acumulativa de muerte en RC (23,5% frente a 6,9%, $p = 0,0004$). Las tasas de supervivencia a 6 años fueron similares [41,2% (SE = 6%) vs. 38,8% (SE = 4,6%)].

El segundo estudio de este grupo (35) as part of their induction therapy on days 1-8 and 15-22, either dexamethasone 8 mg/m² (EORTC-ALL4), fue un ensayo clínico aleatorizado fase III calificado +1 en el sistema de calificación SIGN. Este estudio fue realizado en 20 centros en Europa e

incluyó pacientes adultos con LLA o Linfoma Linfoblástico sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados durante la fase de inducción a recibir tratamiento con dexametasona o prednisona en conjunto con un esquema de quimioterapia combinada. Los pacientes que lograron remisión completa recibieron un ciclo de consolidación intensiva con mitoxantrona y citarabina, seguido de dos ciclos de consolidación con metotrexate y asparaginasa. Luego de esta consolidación, los pacientes menores de 50 años con un donante fueron llevados a trasplante y los pacientes de 20 a 60 años que no tenían donante fueron aleatorizados a trasplante autólogo seguido de mantenimiento o a mantenimiento intensivo e irradiación profiláctica del sistema nervioso central. Este estudio fue un ensayo clínico fase III con un diseño factorial de 2 x 2 que evaluó la eficacia y la toxicidad de dexametasona contra prednisona en la inducción y el trasplante autólogo con mantenimiento contra el mantenimiento y la radioterapia del sistema nervioso central en la consolidación. El objetivo primario fue la supervivencia libre de evento. Fueron incluidos 325 pacientes entre agosto de 1995 y octubre de 2003, de los cuales 163 fueron aleatorizados a dexametasona y 162 a prednisolona. Luego de la inducción y el primer ciclo de consolidación la tasa de respuesta completa fue de 80,4% en el grupo de dexametasona y de 76,5% en el grupo de prednisolona sin diferencias significativas. La supervivencia libre de evento a 6 años fue similar en ambos grupos (25,9% y 28,7% respectivamente, $P=0,82$, hazard ratio 0,97; 95% CI, 0,75-1,25).

La supervivencia libre de enfermedad fue similar en los dos grupos (32,3% y 37,5%, a 6 años, HR 1,03-95% CI 0,76-1.40).

Annino *et al.* (36) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que fue calificado +2 en el sistema de calificación SIGN. El esquema de tratamiento incluía una fase de pretratamiento con prednisona seguido de una fase de inducción I (aleatorización) con un protocolo de 5 - fármacos (grupo A) un protocolo de 4 fármacos (grupo B). La remisión completa (RC) se evaluó en el día 32. Los pacientes que no presentaban RC recibieron un protocolo de rescate que incluyó dosis altas de citosina - arabinósido (HDARA -C) en infusión continua y mitoxantrona (MITOX). Los pacientes en RC después de la fase de inducción I o después de recibir el protocolo de quimioterapia de rescate, recibieron el protocolo de quimioterapia incluidos en la fase II de inducción (VCR , MITOX y PDN), seguido de un esquema de intensificación, que consistía en 3 ciclos de L- VAMP, seguidos de 4 dosis de teniposide (VM- 26), y citarabina. La terapia post-intensificación (aleatorización II) consistió en un esquema de consolidación más mantenimiento (C+M) o el mantenimiento solo (M). La mediana de seguimiento de este estudio fue de 7,3 años. Entre enero de 1988 y abril de 1994, evaluando 794 adultos (12-60 años), de estos pacientes 778 fueron elegibles. El promedio de edad fue de 27,5 años,

el 73% tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA) y el 22% tenían LLA tipo T, el 18% evidenció marcadores asociados a línea mieloide ; 47 de 216 pacientes analizados (22%) tenían el cromosoma Filadelfia ALL positivo. La respuesta a la PDN pretratamiento fue observado en el 65% de los casos y 627 pacientes (82%) lograron remisión completa.

El proceso de aleatorización II fue aplicado a 388 pacientes con RC, 201 tenían solo protocolo de mantenimiento y 187 tenían además del protocolo de mantenimiento el protocolo de consolidación. La tasa de recaída fue del 60%; invasión a sistema nervioso central se encontró en el 8% del total de los pacientes con RC y el 13% de todas las recaídas. La mediana de supervivencia (supervivencia global [SG]) remisión completa continua (RCC) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron de 2,2 años, 2,4 años y 2 años, respectivamente. En relación con la respuesta pretratamiento, la PDN resultó ser el principal factor independiente que influyó en el logro de RC, SG, RCC, y SLE, la adición de ciclofosfamida en la inducción fue estadísticamente significativa en el efecto para lograr RC en el análisis multivariado. La intensificación de inducción y la consolidación temprana no parecen influir en la RCC ni en la duración de la SLE. Por primera vez, la respuesta PDN pretratamiento demostró ser un potente factor de predicción de la enfermedad en adultos.

Thomas *et al.* (37) publicaron los resultados del estudio LALA-94. Este es un ensayo clínico fase III y fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio incluyó pacientes adultos con LLA sin tratamiento previo que recibieron un esquema de inducción durante un período de 4 semanas luego de que los pacientes con LLA de riesgo estándar (grupo 1) fueron asignados al azar a los 35 días y recibieran una terapia de consolidación intensiva de quimioterapia combinada de mitoxantrona (MTZ) con dosis intermedias de citarabine (IDaraC), o un curso de consolidación menos intensivo combinando con factor estimulante de colonias, citarabina (araC) y mercaptopurina. Posteriormente los pacientes con LLA de riesgo estándar siguieron un programa de quimioterapia durante 2 años. Todos los pacientes con LLA de alto riesgo (grupos 2, 3 y 4), fueron programados para recibir un segundo ciclo de quimioterapia intensiva (consolidación o de rescate). Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa después de ese curso fueron retirados del protocolo. Un total de 922 pacientes adultos entró en el estudio de acuerdo a los grupos de riesgo: LLA de riesgo estándar (grupo 1), LLA de riesgo alto (grupo 2), LLA con cromosoma Filadelfia positivo (grupo 3) y LLA con infiltración del sistema nervioso central (grupo 4). Los pacientes de los grupos 2, 3 y 4 con un hermano con HLA idéntico fueron asignados a recibir el trasplante alogénico. En los grupos 3 y 4 se ofreció el trasplante autólogo a todos los pacientes, mientras que en el grupo 2 se les asignó al azar entre la quimioterapia y el trasplante de medula ósea autólogo. En total, 771 pacientes alcanzaron remisión

completa (84%). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 17,5 meses, la supervivencia libre de enfermedad a tres años fue de 37%. En el grupo 1, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 41%, sin diferencias estadísticamente significativa entre los brazos de la aleatorización posterior a la remisión. En los grupos 2 y 4, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a tres años fueron del 38% y 44%, respectivamente. En el grupo 2, los resultados entre el brazo de trasplante de medula osea autólogo y la quimioterapia se compararon en términos de la mediana de la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes con un hermano HLA compatible (grupos 2 y 4) mejoraron los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad. En el grupo 3 la supervivencia libre de enfermedad a tres años fue de 24%.

Ribera *et al.* (38) publicaron los resultados de un ensayo clínico fase III, calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio incluyó pacientes con LLA de alto riesgo, definida por edad de 30 a 50 años, leucocitos mayores de 25.000, t(9;22), t(4;11) o t(1;19). Los pacientes recibieron un ciclo de inducción y si no lograron remisión completa recibieron un ciclo de intensificación temprana. Aquellos que no lograron remisión fueron excluidos del estudio. Los pacientes en remisión completa recibieron tres ciclos de intensificación temprana. Los pacientes con un donante idéntico fueron llevados a trasplante allogénico y aquellos sin donante fueron aleatorizados a trasplante autólogo y mantenimiento o tres ciclos de intensificación tardía seguido de mantenimiento. En total de 222 de los 254 pacientes registrados fueron elegibles para el tratamiento. En total, 183 de los 222 pacientes alcanzaron la remisión completa (82%). Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron de 17 y 23 meses, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años y la supervivencia global fueron del 35% (IC 95%, 30% - 41%) y 34% (IC 95%, 28%-39%), respectivamente. Los pacientes asignados a la quimioterapia, el trasplante allogénico y el trasplante autólogo fueron comparables en la fase del pre-tratamiento de LLA en términos de las características de los sujetos y la tasa de respuesta al tratamiento. En el análisis por intención a tratar no se observaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes en función de si tenían o no tenían un donante (39%, IC 95% 30-48% vs. 33%, IC 95%: 23 - 41%) y la supervivencia global (44%, IC 95% 35 - 52% vs. 35%, IC 95%: 25-44%), así como para trasplante autólogo vs. quimioterapia (supervivencia libre de enfermedad: 40%, IC 95%: 28-52% vs. 51%, IC 95 37%-67%, supervivencia global: 43%, IC 95% 29-58% vs. 52%, IC 95%: 39-65%). No se observaron diferencias cuando se hizo el análisis sobre la base del tratamiento realmente implementado.

Gokbuget *et al.* (39) presentaron los resultados del estudio GMALL 07/2003 que incluyó 713 pacientes adultos con LLA y que recibieron

un esquema de inducción e intensificación intensivas, seguidas de un esquema de consolidación y trasplante adaptados a la enfermedad mínima residual y el riesgo al momento de la presentación. Los resultados fueron presentados como un resumen. La mediana de edad fue de 34 años. La tasa de respuesta completa luego de la inducción fue de 89% con 5% de muertes tempranas y 6% de fallas. No se encontraron diferencias en las tasas de respuesta de acuerdo al grupo de riesgo o la edad mayor o menor de 35 años.

A 5 años la supervivencia global fue de 54% y la de los pacientes que lograron respuesta completa fue de 59%.

Kantarjian *et al.* (40) publicaron los resultados a largo plazo de un ensayo clínico cuasi experimental y que fue calificado +2 en el sistema de evaluación SIGN. Doscientos ochenta y ocho (288) pacientes fueron tratados con el protocolo Hyper-CVAD, siendola mediana de edad de 40 años (promedio de 42 años y rango de edad de 15-92 años). En total, 104 pacientes (36%) fueron mayores de 50 años y 59 pacientes (20%) fueron mayores de 60 años. En total, 264 pacientes (92%) lograron remisión completa (RC); 14 (5%) murieron durante la inducción, y 10 (3%) tuvieron enfermedad resistente. De los 264 pacientes, 213 pacientes (81%) lograron RC posterior del primer ciclo de tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 63 meses (rango, 5-137 meses). La mediana de supervivencia fue de 32 meses; la supervivencia global a 5 años fue de 38% y la tasa de RC sostenida a 5 años fue de 37%. En el análisis multivariado se identificaron como factores de pronóstico para la duración de la remisión completa, los siguientes: a) edad mayor a 45 años; b) leucocitosis $>50 \times 10^9/L$; c) el estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group score of 3-4), cromosoma Ph(+), morfología L2 según French- American-British, necesidad de más de 1 ciclo para lograr la RC y el porcentaje de blastos en la medula ósea. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de riesgo sumando estas variables y clasificados como de bajo riesgo, riesgo intermedio y grupo de pobre pronóstico con una respuesta completa a 5 años de 52%, 37% y 10% respectivamente.

Takeuchi *et al.* (41) publicaron los resultados de un estudio (JALSG-ALL93), el cual fue un ensayo clínico cuasi experimental y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio es un ensayo clínico fase III, que incluye una terapia de inducción similar a la utilizada para la leucemia mieloide aguda (LMA), es decir, la administración de doxorubicina (DOX). DOX 30 mg/m² se en los días 1 a 3 y de los días de 8 a 10, junto con vincristina, prednisolona, ciclofosfamida y L-asparaginasa, seguido de tres ciclos de consolidación y cuatro ciclos de intensificación. Entre diciembre de 1993 y febrero de 1997 se ingresaron 285 pacientes con diagnóstico de LLA de novo sin tratamiento

previo. De 263 pacientes evaluables (edad de 15 a 59, mediana 31), 205 (78%) obtuvieron una remisión completa (CR). Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la supervivencia global (SG) a 6 años de todos los pacientes fue de 33% y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) de los pacientes en remisión completa fue del 30%. En el análisis multivariado, los factores pronósticos para el logro de RC fueron la edad y el recuento de leucocitos. Entre 229 pacientes que tenían datos citogenéticos adecuados, 51 (22%) tenían cromosoma Filadelfia (Ph). Un cariotipo con cromosoma Ph negativo fue un factor común de pronóstico favorable para RC, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad no fue diferente entre los pacientes que recibieron intensificación temprana secuencial ($n = 48$) o intensificación intermitente ($n = 43$) durante la fase de mantenimiento. Entre los pacientes RC menores de 40 años, la supervivencia a los 6 años no fue diferente entre el grupo asignado a trasplante alogénico de medula ósea (34 pacientes) y el grupo de quimioterapia (108 pacientes). Sin embargo, entre los pacientes con LLA Ph positivo, la supervivencia global de los pacientes que recibieron trasplante de medula ósea fue superior a la de los pacientes que recibieron quimioterapia ($P = 0,046$).

Hallbook *et al.* (42) publicaron un ensayo clínico fase III que fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN. En este estudio nacional, fue evaluado un nuevo protocolo de quimioterapia intensiva para los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda no tratada. 153 pacientes con edad media de 42 años fueron sometidos a un esquema de tratamiento que incluía: terapia de inducción con dosis altas de citarabina (Ara-C), ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina y betametasona. Se obtuvo una alta tasa de remisión completa (RC) (90%) en pacientes < 60 años frente al 70% en pacientes > 60 años ($p = 0,004$). La supervivencia global estimada a 3 años para todos los pacientes fue de 29% (IC 95% del 21 a 36%) y la remisión completa continua estimada (CCR) a los 3 años para los pacientes que lograron una RC de acuerdo con el protocolo fue de 36% (IC 95% 27-45%). El grupo de pacientes con fenotipo pre-B, menores de 40 años y sin otros factores de riesgo, lograron una remisión completa continua de 62% a 3 años de 62% (IC 95% del 41 a 82%). El trasplante de células madre (SCT) como terapia posterior a la remisión, sobre todo para los pacientes de alto riesgo, derivó en una supervivencia libre de enfermedad de 3 años del 39% (IC 95% del 24 a 54%). No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre los grupos sometidos a trasplante alogénico con donante relacionado vs. no relacionado. Se concluye que este protocolo intensivo resulta en una alta tasa de respuesta completa, con efectos secundarios aceptables y un alto porcentaje de remisión completa continua para los pacientes de fenotipo pre – B sin otros factores de riesgo.

Goldstone *et al.* (43) presentaron los resultados finales del estudio MRC UKALLXII/ECOG E2993, que incluyó pacientes de 15 a 59 años con diagnóstico de LLA sin tratamiento previo. Este estudio fue calificado +1 en el sistema de calificación SIGN. Un total de 1913 pacientes fueron incluidos, Los pacientes recibieron 2 fases de inducción. Si se encontraban en remisión, fueron asignados al trasplante alogénico si tenían un donante compatible. Los demás pacientes fueron asignados al azar a quimioterapia durante 2,5 años vs. trasplante autólogo. La supervivencia global a 5 años para el total de pacientes fue de 39%. El análisis del grupo donante vs. no donantes mostró que el grupo de pacientes con cromosoma Filadelfia (-) con un donante tenían mejor supervivencia global (SG) a cinco años (el 53% vs. 45% ($p=0,01$)), y la tasa de recaída fue significativamente menor ($P < 0,001$). La diferencia en la supervivencia global fue estadísticamente significativa en los pacientes de riesgo estándar, pero no en el grupo de pacientes de alto riesgo con una alta tasa de mortalidad. La tasa de recaída en los pacientes de riesgo estándar Filadelfia negativos fue de 49% en el grupo sin donante y de 4% en el grupo con donante ($P=< 0,0005$). En los pacientes de alto riesgo Filadelfia negativos la tasa de recaída fue de 63% en el grupo sin donante y de 37% en el grupo con donante ($P=< 0,00005$). Los pacientes asignados al grupo de quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia global a 5 años (46%) vs. el grupo asignados a trasplante autólogo (37%, $p=0,03$). El trasplante alogénico en pacientes con primera remisión completa proporciona un considerable beneficio de supervivencia para los pacientes de riesgo estándar. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante para los pacientes de alto riesgo fue mayor al esperado. No hay evidencia de que un solo trasplante autólogo puede sustituir a la consolidación / mantenimiento en cualquier grupo de riesgo.

Cornelissen *et al.* (44) publicaron ensayo clínico fase III y fue calificado +1 en el sistema de evaluación SIGN. El protocolo de tratamiento consistió en un ciclo de quimioterapia de inducción con prednisona, daunorrubicina, vincristina y asparaginasa, seguido de un segundo ciclo de ciclofosfamida, citarabina y 6 - mercaptopurina (6-MP). El tercer ciclo de quimioterapia intensiva consistió en altas dosis de citarabina combinada con etopósido, seguido de trasplante de células madre autólogo o un trasplante de células alogénico, dependiendo de la presencia de un hermano HLA compatible. El tratamiento en el estudio incluyó un esquema de inducción similar entre los dos brazos seguida de un esquema de intensificación que consistía en un segundo ciclo de citarabina en altas dosis en combinación con mitoxantrona y un tercer ciclo de altas dosis de metotrexate (MTX), combinada con la asparaginasa y 6 -MP. Posteriormente, los pacientes con un hermano donante con HLA compatible fueron programados para recibir un trasplante de células madre y en los casos que no tuviesen hermano

compatible se programaron para trasplante autólogo de células madre. La incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue, respectivamente, 24% y 55% para los pacientes con un donante frente a los que no tenían un donante (HR, 0,37; IC 95% 0,23 - 0,60, $p < 0,001$). La estimación de la mortalidad sin recaída fue del 16% (+/- 4) a los 5 años después de realizarse trasplante de médula ósea alógeno. Como resultado, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue significativamente mejor en el grupo de donantes 60% vs. 42% en el grupo de no-donante (HR: 0,60; IC 95% 0,41 - 0,89, $p = 0,01$). Tras el análisis de grupos de riesgo, un mejor resultado se presentó en pacientes de riesgo estándar con un donante, que experimentaron una supervivencia global del 69% a los 5 años ($P = 0,05$). En conclusión, el riesgo de recaída y mortalidad, así como el tiempo libre de enfermedad fue mejor en los pacientes sometidos a trasplante alógeno.

Hunault *et al.* (45) publicaron los resultados de un ensayo clínico fase III y fue calificado -1 en el sistema de evaluación SIGN. El ensayo clínico evaluó el impacto del trasplante de médula ósea alógeno realizado de manera temprana (alloBMT) vs. pacientes con trasplante de médula ósea autólogo realizado de manera tardía (ASCT) en pacientes sin donante o mayores de 50 años. Los criterios de inclusión incluyeron al menos uno de los siguientes: edad >35 años; no LLA-T; leucocitosis superior a $30 \times 10^9/l$; $t(9;22)$, $t(4;11)$, o $t(1,19)$; o el fracaso terapéutico en remisión completa (RC) después de un ciclo de inducción. Se incluyeron 198 pacientes con estos criterios de inclusión, la mediana de edad fue de 33 años. La tasa de RC fue del 80%. El trasplante alógeno se realizó después de 2 ciclos de consolidación, mientras ASCT se realizó de manera retardada después de un esquema de reinducción adicional. El protocolo de acondicionamiento previo al trasplante incluyó etopósido, ciclofosfamida e irradiación corporal total. La mediana de seguimiento fue de 5,1 años. La mediana de supervivencia global fue de 29 meses, con supervivencia global a 6 años del 41%. En un análisis por intención a tratar, los pacientes menores de 50 años sometidos a trasplante alógeno tuvieron una mejoría en la supervivencia global a 6 años con respecto a los pacientes del grupo de trasplante autólogo (75% vs. 40%, $p = 0,0027$). La administración de un esquema de mantenimiento con interferón - alfa no tuvo ningún efecto sobre la recaída o la supervivencia después del trasplante de células madre autólogo. En conclusión, los resultados terapéuticos en pacientes adultos con LLA son mejores después de trasplante alógeno temprano que después de trasplante autólogo.

Huguet *et al.* (46) publicaron los resultados de un ensayo clínico cuasi experimental y fue calificado -2 en el sistema de evaluación SIGN. Los resultados del estudio reportaron una tasa de remisión completa fue de 93,5%. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG) fue de 55% (IC

95%, 48%-52%) y 66% (IC 95%, 53%-66%), respectivamente. La edad fue un importante factor de mal pronóstico, con 45 años de edad como mejor punto de corte. En pacientes mayores vs. pacientes más jóvenes, hubo una mayor incidencia acumulada de muertes relacionadas con la quimioterapia (23% vs. 5%, respectivamente, $p < 0,001$) y muertes en la primera RC (22% vs. 5%, respectivamente, $p < 0,001$), mientras que la incidencia de recaída se mantuvo estable (30% vs. 32%, respectivamente). La tasa de remisión completa ($p < 0,02$), SLE ($p < 0,001$) y la SG ($p < 0,001$) fueron mejores, comparados con un estudio previo.

La calidad global de la evidencia evaluada a través de los desenlaces críticos con las herramientas definidas en los métodos fue baja. Las razones por las que se consideró muy baja la calificación global de la evidencia fueron: el riesgo de sesgo por inclusión de estudios no aleatorizados; los resultados imprecisos; el no reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número pequeño de eventos observados. En los estudios encontrados, los resultados reportados en términos de tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin diferencias significativas que demuestren que un protocolo sea superior a otro. No existen ensayos clínicos controlados que realicen comparaciones directas entre los esquemas de tratamiento.

De la evidencia a la recomendación

Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron la supervivencia global y libre de enfermedad y las tasas de remisión completa. Las razones por las que se consideró muy baja la calificación global de la evidencia fueron: la selección de estudios no aleatorizados; los resultados imprecisos; el no reporte de intervalos de confianza en la mayoría de los estudios, y un número pequeño de eventos observados.

En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin poder definir un único protocolo de quimioterapia para la población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA. En razón a que la evidencia no fue concluyente para definir un único protocolo de quimioterapia para la población adulta menor de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA, el panel de expertos consideró que se debe recomendar que la escogencia del tratamiento esté basada en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología y la disponibilidad de los medicamentos en el país.

RECOMENDACIÓN 3.1.	Se sugiere que la selección del tratamiento de pacientes adultos menores de 60 años con diagnóstico confirmado de LLA se base en la experiencia que tenga el centro de referencia en hematología, siendo los esquemas Hyper-CVAD, GRAALL-2003, MRC UKALL XII/ECOG E2993; GMALL y PETHEMA los que se han utilizado con mayor frecuencia y con los que se cuenta con mayor experiencia en Colombia. En los estudios encontrados, los resultados reportados en referencia a las tasas de remisión, supervivencia y mortalidad asociada al tratamiento son similares, sin poder definir un único protocolo* de quimioterapia para esta población.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

*Protocolos descritos en Anexo 8.2.2

Pregunta 4. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico de médula ósea en primera remisión y más allá de la primera remisión en pacientes adultos con LLA?

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática llevada a cabo por Pidala J *et al.* (2011) (47) reportó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a favor del grupo de intervención (trasplante) versus grupo de no trasplante (HR 0,86, IC del 95%: 0,77 a 0,97; p = 0,01), así como una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de trasplante (HR 0,82, IC 95%: 0,72 a 0,94; p=0,004). Los pacientes en el grupo de trasplante tuvieron una reducción significativa recidiva de la enfermedad (RR 0,53, IC del 95%: 0,37 a 0,76; P = 0,0004) pero con un aumento significativo de la mortalidad no relacionada no recaída (RR 2,8, IC 95% 1,66 a 4,73, p=0,001). Los resultados de este estudio soportan el trasplante alogénico como la estrategia óptima pos remisión en pacientes adultos mayores de 15 años con LLA en primera remisión completa, al derivar en una mayor supervivencia global y libre de enfermedad y una menor probabilidad de recaer.

Gupta V. *et al.* (2013) (48) a partir de datos de 13 estudios que incluyeron 2.962 pacientes, con exclusión de los pacientes con cromosoma Filadelfia (+), evidenció un beneficio en la supervivencia

global en el grupo con un hermano donante compatible para pacientes menores de 35 años (OR = 0,79, IC 95%, 0,70 a 0,90, $p < 0,0003$), pero no para los mayores de 35 años (OR = 1,01, IC 95%, 0,85 a 1,19, $P < 0,9$; heterogeneidad $p < 0,03$), esto debido al mayor riesgo absoluto de la mortalidad no relacionada con recaída en los pacientes de mayor edad. No se observaron diferencias por grupo de riesgo y hubo una tendencia hacia una supervivencia inferior para el trasplante autólogo versus quimioterapia (OR = 1,18, IC 95%, 0,99-1,41, $p < 0,06$). El trasplante alogénico mieloablativo de un hermano donante compatible mejora la supervivencia únicamente para los pacientes más jóvenes, con un beneficio absoluto de aproximadamente el 10% a los 5 años. El trasplante autólogo no demuestra beneficio sobre la quimioterapia en pacientes con LLA en primera remisión completa. Por su parte Ram *et al.* (2010) (49) registró una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de pacientes del brazo de trasplante alogénico comparado con el grupo de trasplante autólogo o quimioterapia, cuando se incluyeron únicamente los estudios que reportaron el desenlace basado en un análisis de intención a tratar, (RR, 0,89; 95% CI, 0,82-0,97; 7 estudios, 1.863 pacientes). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una muerte con trasplante alogénico incluyendo solo estos estudios fue de 17 (95% CI, 9-50) con una mortalidad en el grupo control de 57%. El análisis de los pacientes de acuerdo al grupo de riesgo mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas en el grupo de pacientes de riesgo estándar tratados con trasplante alogénico ((RR, 0,82; 95% CI, 0,7-0,98; 2 estudios). Siete estudios que aleatorizaron 1.364 pacientes reportaron la mortalidad por cualquier causa en los pacientes de alto riesgo. Aunque el RR fue similar al obtenido para la mortalidad global el mismo no fue estadísticamente significativo (RR, 0,88; 95% CI, 0,76-1,01; 12, 55%; 7 estudios). Se concluye que el trasplante alogénico es superior a la quimioterapia o al trasplante autólogo en pacientes con LLA en primera remisión completa y que el beneficio es mayor en los pacientes de riesgo estándar que en los pacientes de alto riesgo.

No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que incluyeran pacientes refractarios o en recaída. Un estudio llevado a cabo por Duval *et al* (2010) (50) para describir el pronóstico de los pacientes con LLA refractaria o en recaída tratados con trasplante alogénico reportó una tasa de supervivencia a tres años para los pacientes con LLA de 16% (95% CI, 13% a 20%). La mortalidad a los 100 días del trasplante fue de 41%. Un análisis multivariado para los pacientes con LLA demostró una mejor supervivencia luego de trasplante para pacientes del grupo de falla primaria de la inducción o en primera recaída no tratada comparados con aquellos de los otros grupos (primera recaída refractaria o segunda o mayor recaída); aquellos con menos de 25% de blastos en la médula ósea; un donante seronegativo para CMV y una edad menor de 10 años.

Un puntaje pronóstico tomando en cuenta estas variables encontró que aquellos pacientes con un puntaje de 0 a 1 tuvieron una supervivencia a 3 años de 46% (95% CI, 32% a 61%), en tanto que aquellos pacientes con un puntaje de 3 tuvieron una supervivencia a 3 años del 10% (95% CI, 6% a 13%).

La calidad global a través de los desenlace críticos fue baja. Las razones por las que se consideró baja la calidad global de la evidencia fueron: la imprecisión en los resultados; los tamaños de muestra pequeños; el número reducido de eventos observados, y que algunos de los estudios incluidos no reportaron métodos adecuados de asignación.

De la evidencia a la recomendación

El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia posremisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. El grupo en el que se ha demostrado mayor beneficio son los pacientes menores de 35 años. Se consideró que con base en la evidencia disponible su uso se debe recomendar, siendo necesario considerar el balance de riesgos y beneficios de cada caso de forma individual.

 <p>RECOMENDACIÓN 4.1.</p>	<p>Se sugiere la realización de trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa, de acuerdo al balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

RECOMENDACIÓN 4.2.	Se sugiere la realización de trasplante alogénico en pacientes con LLA con enfermedad refractaria a la inducción o en primera recaída y que logran remisión completa con una estrategia de rescate, ya que mejora la supervivencia de un porcentaje de los pacientes.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 5. ¿Cuál es la estrategia de tratamiento más segura y efectiva para pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia positivo (+)?

Resumen de la evidencia

La búsqueda no arrojó una revisión sistemática de calidad aceptable. En la búsqueda de estudios primarios se encontraron 92 referencias de las cuales por criterios de inclusión y luego de la revisión de títulos y resúmenes, se evaluaron solo 6 en texto completo. Los estudios incluidos son ensayos clínicos fase I y fase II y evaluaron los siguientes esquemas quimioterapéuticos:

- HyperCVAD + Dasatinib
- GMALL 06/99 y 07/03 con Imatinib
- Nilotinib monoterapia
- LALA-94
- UKALLXII/ECOG2993 + Imatinib
- GRAAPH 2003 + Imatinib
- HyperCVAD + Imatinib

Ravandi *et al.* 2010 (51) presentaron los resultados de un estudio que evaluó la efectividad y seguridad de la combinación de dasatinib con el esquema de quimioterapia combinada Hyper-CVAD.

Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con alta calidad en el sistema de evaluación de SIGN.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayores de 18 años de edad, diagnosticados con LLA Filadelfia positivo (Ph+) previamente no tratados. El tratamiento consistió en los ciclos de quimioterapia combinada pares e impares que alternan un esquema con ciclofosfamida hiperfraccionada, dexametasona, doxorubicina con ciclos de dosis altas de citarabina y

metotrexate. En adición al tratamiento con quimioterapia, los pacientes recibieron tratamiento con dasatinib 50 mgs cada 12 horas o 100 mgs en una sola toma en los primeros 14 días de cada ciclo de tratamiento. El dasatinib 50 mg por vía oral dos veces al día o 100 mg por vía oral todos los días, se administró durante todo el período de mantenimiento de 2 años previsto y se continuó indefinidamente a partir de entonces. En total, 33 de 35 pacientes (94%) alcanzaron la remisión completa. 2 pacientes murieron de infecciones antes de la evaluación de la respuesta. Los eventos adversos grado 3 y 4 incluyeron hemorragia, derrame pleural y pericárdico. La mediana de seguimiento fue de 14 meses (rango, 4-37 meses) y la supervivencia global a dos años de 64%, lo cual se compara positivamente con los resultados obtenidos por estudios previos. Se concluye entonces que la combinación de quimioterapia Hiper-CVAD con dasatinib es eficaz en pacientes con LLA Ph+ de recientes diagnóstico y permite lograr una remisión completa durable en un porcentaje alto de pacientes con las limitaciones del tamaño de la muestra y de no ser un estudio comparativo.

Wassmann *et al.* 2006 (52) presentaron los resultados de un estudio que evaluó la efectividad y seguridad del protocolo GMALL 06/99 y 07/03 con imatinib. Este es un ensayo clínico fase II y fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio evaluó los resultados de un esquema de administración de imatinib en conjunto con quimioterapia de manera alternante o de manera concurrente. Su objetivo era evaluar el efecto de los diferentes esquemas de administración de imatinib en el marco del mismo esquema de quimioterapia. Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico reciente de crisis blástica linfóide de LMC o LLA Ph+. Un total de 92 pacientes fueron incluidos, 47 en la cohorte con imatinib administrado de forma alternante (Cohorte 1) y 45 en la cohorte que recibió imatinib y quimioterapia en paralelo (Cohorte 2). La mediana de edad fue de 46 años (rango, 21-65 años) y 41 años (rango, 19-63 años), respectivamente. Por el diseño del estudio, el estado de la enfermedad al momento del ingreso al estudio difirió entre las dos cohortes. Así, el 94% de los pacientes de la cohorte alternante se encontraban en remisión completa al momento del ingreso al estudio, comparado con 54% de los pacientes del grupo de administración concurrente. La dosis inicial de imatinib en la cohorte del esquema de administración alternante (cohorte 1) fue de 400 mg, administrada por vía oral como una sola dosis diaria (n = 35) la cual fue incrementada a 600 mg una vez al día (n = 12) posterior a una modificación del protocolo después de la disponibilidad de datos suficientes de seguridad. En la cohorte 2 el imatinib se inició a 600 mg una vez al día. La tasa de respuesta en la cohorte de administración concomitante de imatinib luego del ciclo 2 de inducción fue del 95%, siendo la PCR negativa para BCR-ABL en el 52% de los pacientes comparado con 19% en los pacientes en la cohorte

de tratamiento alternante ($P = 0,01$). Sorprendentemente, los pacientes con y sin RC después del ciclo de inducción I (INDI) tenían respuestas hematológicas y moleculares similares al esquema después de imatinib concurrente con la inducción II. En la cohorte concurrente, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 y hepatotoxicidad transitoria obligaron a interrupciones del tratamiento en el 87% y el 53% de los pacientes, respectivamente; sin embargo, la duración de la inducción no se prolongó en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En cada cohorte, el 77% de los pacientes se sometió a trasplante alogénico de células madre (SCT) en la primera RC (RC1). La supervivencia global fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Kantarjian *et al.*, 2006 (53) presentaron los resultados de un ensayo clínico fase I, calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN. Fueron elegibles pacientes LMC o LLA Ph+ resistentes a imatinib. Se incluyeron además pacientes con LMC en fase acelerada. Se incluyeron 119 pacientes de los cuales 13 fueron diagnosticados con LLA Ph+. El esquema de tratamiento incluyó nilotinib por vía oral en dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, y 1200 mg una vez al día y de 400 mg y 600 mg dos veces al día. Las reacciones adversas comunes fueron: mielosupresión, hiperbilirrubinemia indirecta transitoria y erupciones cutáneas. Uno de 10 pacientes con LLA Ph+ en recaída hematológica tuvo una respuesta hematológica parcial y uno de tres pacientes con LLA Ph+ y persistencia de la enfermedad a nivel molecular logró respuesta molecular completa.

Dombret *et al.*, 2002 (54) realizaron un ensayo fase II/III que fue calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN. Este estudio incluyó pacientes de 15 a 55 años con LLA de diagnóstico reciente, no tratados previamente y que ingresaron al tratamiento con el protocolo de quimioterapia combinada LALA-94. En total 701 pacientes fueron registrados en el ensayo LALA-94 y de estos 157 pacientes (22%) fueron diagnosticados con un LLA Ph + y / o BCR-ABL +, de los cuales 154 fueron incluidos en este protocolo dentro de los primeros 35 días siguientes a la aleatorización inicial. El ciclo de inducción se administró durante un período de 4 semanas y consistió en prednisona, vincristina, ciclofosfamida, y daunorrubicina o idarrubicina de acuerdo con la aleatorización inicial. En el día 35, todos los pacientes con diagnóstico de LLA Ph + y / o BCR-ABL + fueron elegibles para un segundo ciclo de consolidación (o rescate), independiente de la respuesta al curso de inducción. Este ciclo de rescate / consolidación consistió en mitoxantrona y citarabina en dosis intermedia (HAM). Todos los pacientes en remisión completa después de este ciclo, fueron elegibles para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con independencia de su estado molecular. Los pacientes que no alcanzaron una remisión completa en ese momento fueron excluidos. Las tasas de remisión completa (RC)

después de la inducción; después del ciclo HAM y a los 3 meses fueron del 53%, 67% y 62%, respectivamente. Un recuento alto de leucocitos al diagnóstico y un rearrreglo del tipo m-bcr fueron los 2 factores de mal pronóstico identificados para remisión completa a los 3 meses, superpuestos por una pobre respuesta temprana evaluada en el día 8 del ciclo de inducción.

La tasa de respuesta al rescate HAM fue mayor en los pacientes con un rearrreglo del tipo bcr-M que en aquellos con m- bcr (55% vs. 30%, $p = 0,05$). En los 103 pacientes elegibles para trasplante, la existencia de un donante y un BCR-ABL negativo después del ciclo HAM fueron factores predictivos independientes de la duración de remisión ($P < 0,001$ y $0,01$, respectivamente) y la supervivencia ($P = 0,02$ y $0,01$, respectivamente).

Fielding *et al.* 2014 (55) presentaron los resultados de un ensayo clínico fase II calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN. Fueron elegibles pacientes con diagnóstico reciente de LLA Ph(+) de 15 a 65 años, con confirmación de t (9; 22) (q34; q11.2) o de fusión BCR-ABL. El esquema de tratamiento consistió, en la cohorte de imatinib tardío en un ciclo de tratamiento con imatinib 400 mgs al día, administrado durante un mes luego de haber recibido el ciclo de inducción. Este esquema fue modificado y en el grupo de imatinib temprano, el mismo se administró de manera concomitante desde la segunda fase de la quimioterapia de inducción. A todos los pacientes en RC (remisión completa) después de la inducción, se les ofreció tratamiento con trasplante alogénico. Los que carecían de un donante alogénico podían recibir trasplante autólogo o continuar la quimioterapia de consolidación y mantenimiento. La tasa de remisión completa (RC) fue del 92% en la cohorte de imatinib vs. 82% en la cohorte pre-imatinib ($P = 0,004$). A los 4 años, la supervivencia global (SG) de todos los pacientes en la cohorte de imatinib fue de 38% frente al 22% en la cohorte pre-imatinib ($P = 0,003$). La magnitud de la diferencia entre las cohortes pre-imatinib e imatinib en la supervivencia libre de eventos (SLE), supervivencia global y la supervivencia libre de recaída evidenciado en el análisis univariado fue aún mayor en el análisis multivariado. En la cohorte pre-imatinib, el 31% logró ser llevado a trasplante de células madre hematopoyéticas (alloHSCT) en comparación con el 46% en la cohorte de imatinib. Un análisis multivariado con modelo de Cox teniendo en cuenta alloHSCT mostró un modesto beneficio adicional de imatinib en la supervivencia libre de evento (razón de riesgo de supervivencia libre de evento HR 0,64, IC 95% 0,44 a 0,93, $P = 0,02$), pero ningún beneficio significativo para la supervivencia global y supervivencia libre de recaída. En conclusión, la adición de imatinib a la terapia estándar mejora la tasa de RC y SG a largo plazo para adultos con LLA. Una proporción del beneficio deriva del hecho de que el imatinib facilita el trasplante.

Labarthe *et al.* (2007) presentaron los resultados de un ensayo clínico fase II, calificado con aceptable calidad en el sistema de evaluación SIGN. Todos los pacientes de 15 a 59 años con LLA incluidos en la fase 2 del estudio GRAALL-2003 fueron elegibles para el estudio-GRAAPH 2003, siendo requerida la confirmación del diagnóstico de LLA Ph+ ALL. Los pacientes con antecedentes de trastornos mieloproliferativos como leucemia mieloide crónica (LMC) no se incluyeron. En total, 45 pacientes (25 hombres y 20 mujeres) se incluyeron en el estudio-GRAAPH 2003. La edad media fue de 45 años (rango, 16-59 años). Seis pacientes tenían más de 55 años. La terapia de inducción se estratificó después de las 2 primeras semanas de tratamiento de acuerdo con el diagnóstico de cromosoma Ph + y respuesta temprana (corticosenible y quimiosensible). En ese momento, todos los pacientes con LLA Ph + entraron en el estudio GRAAPH 2003.

Los pacientes buenos respondientes tempranos, corticosensibles y quimiosensible continuaron con la inducción estándar, que no incluía imatinib. Aquellos que lograron remisión completa (CR) hematológica recibieron imatinib combinado con la consolidación de HAM (régimen HAMI). El imatinib fue dado desde el primer día de la consolidación hasta el momento del trasplante de medula ósea en dosis diaria de 600 mg o durante un período previsto de 90 días. De otra parte, los pobres respondientes con corticorresistencia y/o quimiorresistencia no continuaron con la inducción estándar y recibieron tratamiento entre el día 8 y el día 15 del curso de inducción con imatinib en dosis diaria de 800 mg en combinación con vincristina y dexametasona según un régimen definido (DIV (vincristina + dexametasona). Luego se administró imatinib diariamente hasta el momento de trasplante de células madre en la misma dosis 800 mg/d por un período previsto de 90 días. La tasa general de remisión completa (RC) fue del 96% (43/45 pacientes). No hubo diferencia significativa en la edad o subtipo BCR-ABL entre buenos y malos respondientes tempranos, pero el recuento de leucocitos fue significativamente menor en el grupo buen respondedor (mediana WBC, $7,5 \times 10^9/L$ frente a $17,5 \times 10^9/L$, $p < 0,05$). A 18 meses la supervivencia fue del 65%. De los 43 pacientes que lograron respuesta completa, 8 recayeron.

Thomas *et al.* 2004 (56) realizaron un ensayo clínico fase II, calificado con baja calidad en el sistema de evaluación SIGN. Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 15 años o más) con LLA Ph-positivo, recién diagnosticado o tratado mínimamente.

Entre abril de 2001 marzo de 2003, 20 pacientes con LLA recién diagnosticada Ph-positivo se incluyeron en el estudio. Todos los 15 pacientes tratados lograron respuesta completa. Dentro de una media de 3,5 meses en la primera RC, 10 pacientes fueron sometidos a trasplante

aloténico. Un paciente recayó de forma temprana y los otros 9 pacientes se mantuvieron vivos y en respuesta completa con una mediana de seguimiento de 12 meses después del trasplante (rango, 1 + a 17 + meses). Entre 10 pacientes no elegibles para trasplante (sin donante o edad avanzada) o que lo rechazaron, 1 paciente recayó después de un año. Hubo 5 pacientes que permanecieron vivos y en respuesta completa continua durante una mediana de 20 meses (rango, 4 + a 24 + meses), y 2 pacientes murieron en RC a los 15 y 16 meses por complicaciones de condiciones comórbidas.

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel consideraron que con base en la evidencia disponible, se debe recomendar que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento, tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares. Se consideró que con base en la evidencia disponible, no se debe recomendar el uso de nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA Filadelfia positivo.

Los miembros del panel acordaron que los pacientes con LLA Filadelfia positivo que se consideren candidatos a trasplante aloténico deben iniciar de manera temprana la búsqueda de un donante intrafamiliar idéntico y en aquellos en que el mismo no esté disponible, de un donante idéntico no emparentado. La consolidación con trasplante aloténico de un donante intrafamiliar idéntico o de un donante idéntico no emparentado se relaciona con una mejor supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo en esta población de pacientes y su uso se debe recomendar en aquellos pacientes en que sus condiciones clínicas lo permitan, siendo recomendable realizarlo en lo posible luego del logro de remisión completa.

<p>RECOMENDACIÓN 5.1.</p>	<p>Se sugiere la adición de imatinib o dasatinib al tratamiento con quimioterapia de inducción y consolidación en pacientes adultos con LLA cromosoma Filadelfia (+) porque mejora las tasas de respuesta y supervivencia.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>

<p>RECOMENDACIÓN 5.2.</p>	<p>Se sugiere que el imatinib o el dasatinib sea incluido de manera temprana durante el tratamiento en pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+), tan pronto se tenga confirmación de la presencia de la t(9;22) o de la fusión BCR-ABL detectada por métodos moleculares dado que mejora las tasas de respuesta y la supervivencia.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>
<p>RECOMENDACIÓN 5.3</p>	<p>No se sugiere el uso de Nilotinib para tratamiento inicial de pacientes con LLA cromosoma Filadelfia (+).</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil en contra.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>
<p> PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>Se sugiere iniciar la búsqueda de un donante tan pronto se confirme el diagnóstico de LLA Filadelfia (+). La consolidación de la respuesta con trasplante alogénico puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo. (Consenso de expertos)</p>

Pregunta 6. ¿Cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a la enfermedad mínima residual, en pacientes adultos con LLA ?

Resumen de la evidencia

Los estudios incluidos evaluaron los siguientes esquemas quimioterapéuticos: GMALL, UKALL 2003 (57) y NILG3ALL 09/00. La calidad global de la evidencia fue baja por evidencia indirecta e imprecisión de los resultados.

Vora et al. 2013 (57) utilizando el esquema UKALL 2003, registró diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre el grupo que recibió una intensificación tardía (94,4% a los 5 años, IC95% 91,1-97.7) y el grupo con dos intensificaciones tardías (95,5%, IC95% 92,8-98,2; OR no ajustado 1,00 · IC95% 0,43-2,31; dos colas $p = 0,99$). La diferencia en la supervivencia libre de evento a 5 años entre los dos grupos fue de 1,1% (IC del 95% 5,6-2,5). Se registraron diferencias significativas entre los grupos para los eventos adversos graves y efectos tóxicos grado 3 o 4; sin embargo, aunque el segundo curso de intensificación tardía se asoció con < 1% de muerte relacionada con el tratamiento, se registraron 74 episodios de toxicidad grado 3 o 4 en 45 pacientes (17%).

En el estudio GMALL 07/2003 (58), los pacientes en el grupo de riesgo estándar con enfermedad mínima residual persistente (EMR) > 10-4 a la semana 16 eran candidatos a trasplante en la primera remisión completa (RC). En general, el 89% de los pacientes logró remisión completa, con diferencias significativas entre los pacientes en los grupos de riesgo estándar y de alto riesgo (92% vs. 85%, $p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas en las tasas de RC citológica para los subtipos de inmunofenotipos y grupos de edad, mientras que el recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico no tuvo efecto sobre el resultado. La proporción de pacientes en el grupo de riesgo estándar evaluables para enfermedad mínima residual fue mayor (75%) que en los resultados de la cohorte total de pacientes (59%).

Los pacientes con RC molecular después de la consolidación tuvieron una mayor probabilidad de remisión completa continua (RCC; 74% vs. 35%, $p < 0,0001$) y de supervivencia global (80% vs. 42%, $p < 0,0001$) en comparación con los pacientes con fallo molecular. Los pacientes con falla molecular sin trasplante de células madre (SCT) en la primera RC recayeron con una mediana de 7,6 meses. A 5 años la RCC y la supervivencia solo alcanzó el 12% y 33%, respectivamente en este grupo.

En el estudio de NILG3ALL 09/00 (59), los pacientes con EMR negativa o aquellos del grupo de riesgo estándar cuyos valores de EMR no se conocían fueron asignados a mantenimiento. Los pacientes con EMR positiva y aquellos del grupo de alto riesgo o muy alto riesgo con cualquier valor de EMR fueron asignados a trasplante alogénico y aquellos que no tenían donante fueron asignados a 4 ciclos de quimioterapia de alta dosis (H/C) cada uno de los cuales fue soportado mediante re-infusión de células madre autólogas. Todos los casos que eran CD20+ recibieron rituximab en el día 10 de cada ciclo. La adherencia al protocolo de

estudio fue substancial pero no completa. Así, de 58 pacientes con EMR negativa, 47 (81%) recibieron terapia de mantenimiento pero hubo 6 violaciones y 5 pacientes de muy alto riesgo que fueron asignados a los ciclos H/C. De igual forma, de 54 pacientes con EMR positiva, 36 (66,7%) procedieron a trasplante o a la fase H/C en tanto que el resto ingreso a mantenimiento o recayó antes del trasplante. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue superior en la cohorte de pacientes con EMR negativa con respecto a aquellos con EMR positiva (SLE a 5 años de 72% vs. 14% respectivamente, $p=0,001$) así como la supervivencia global (OS) (75% vs. 33% respectivamente, $p=0,001$). Estos resultados fueron similares en el caso de los pacientes con EMR negativa incluyendo los pacientes de riesgo estándar o alto riesgo y se mantuvieron al excluir los pacientes que fueron sometidos a trasplante (SLE a 5 años del 76%), sin que se hayan además registrado muertes en remisión en este grupo de pacientes. En los pacientes en EMR positiva hubo una ventaja en la SLE en aquellos pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico a los ciclos H/C. De los 18 pacientes que no tenían donante disponible y que no fueron llevados a las fases H/C, 14 recayeron rápidamente con una mediana de 1,6 meses después del punto en el tiempo 3 (correspondiente al final de la fase A). Un análisis de regresión de Cox multivariable realizado con 93 pacientes que tenían los datos completos sobre la características de riesgo, incluido el dato de EMR, encontró que la persistencia de EMR era el factor de riesgo independiente más significativo para supervivencia libre de evento y recaída medular, seguido del recuento de leucocitos. Estos datos indican que la detección y seguimiento de EMR es posible en más del 80% de los pacientes adultos con LLA y que esta información puede ser utilizada para optimizar la estrategia terapéutica de una forma individualizada con el beneficio de evitar la mortalidad, toxicidad y costos del trasplante alogénico e identificando pacientes que pueden tener beneficio de otras estrategias de tratamiento incluidas las experimentales.

De la evidencia a la recomendación

La persistencia de enfermedad mínima residual en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento. Se desconoce el momento óptimo para la determinación de la misma pero puede hacerse tan temprano como al finalizar la inducción.

Se consideró que es necesario contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible y validado en la población en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados. A la fecha, los métodos moleculares han sido los más utilizados ampliamente en pacientes adultos.

 <p>RECOMENDACIÓN 6.1.</p>	<p>Se recomienda que los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10^{-4} luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de EMR en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	
 <p>RECOMENDACIÓN 6.2.</p>	<p>Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia terapéutica más segura y efectiva para pacientes con LLA mayores de 60 años?

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible para responder esta pregunta es limitada, encontrándose estudios de baja calidad metodológica. Puede consultarse la información referente a los estudios evaluados en la guía completa (33,60–65). No se encontraron estudios aleatorizados que comparen diferentes esquemas de tratamiento. Los pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LLA tienen un pronóstico desfavorable determinado por una alta mortalidad durante la inducción y menores tasas de

respuesta y supervivencia global y libre de recaída. Los miembros del panel acordaron que la evidencia sugiere que la utilización de esquemas que incluyen asparaginasa y ciclofosfamida durante la inducción se relaciona con una mayor toxicidad y su uso no se debe recomendar (61).

De la evidencia a la recomendación

Se resaltó que la evidencia para responder esta pregunta es muy limitada y se consideró que existen múltiples alternativas de tratamiento para este grupo de pacientes. Se expuso que los pacientes que por sus condiciones no toleran quimioterapia, con mal estado funcional, deben recibir tratamiento paliativo y para los pacientes con un mejor estado funcional se pueden considerar otras opciones de tratamiento teniendo en cuenta que el pronóstico es muy bajo. El panel consideró que el estado funcional del paciente debe considerarse más importante que la edad para decidir el tipo de tratamiento.



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

El panel recomienda que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice después de un análisis del riesgo beneficio, basados en alguna escala funcional validada para leucemias y/o teniendo en consideración el estado funcional y las comorbilidades presentes, más que la edad cronológica en sí misma.

RECOMENDACIÓN 7.1.

Se sugiere que la selección del tratamiento en pacientes mayores de 60 años con LLA se realice a criterio del médico tratante ya que las posibilidades de tratamiento van, desde mejor terapia de soporte hasta esquemas de tratamiento sistémico intensivo. Los esquemas de tratamiento VAD, CALGB, GMALL y otros, muestran resultados similares y existe experiencia en Colombia en esta población de pacientes con estos esquemas sin que se pueda recomendar uno en particular. La utilización de asparaginasa y ciclofosfamida se ha relacionado con una mayor toxicidad en esta población de pacientes, lo que debería considerarse al momento de la selección del esquema de tratamiento.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.2. Recomendaciones leucemia mieloide aguda (LMA)

5.2.1. Recomendaciones para diagnóstico y definición del riesgo en pacientes adultos con LMA

Tópico 4. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y clasificación de la LMA en adultos

La leucemia mieloide aguda consiste en un grupo bien definido de neoplasias hematológicas que compromete el desarrollo celular de la línea mieloide produciendo una proliferación clonal con disminución en la capacidad de diferenciarse en elementos celulares más maduros, resultando en la acumulación de blastos o formas inmaduras en medula ósea, sangre periférica y ocasionalmente en otros tejidos.

La presentación clínica en el momento del diagnóstico puede estar caracterizada por pancitopenia (anemia, neutropenia, trombocitopenia) o leucocitosis; los síntomas iniciales pueden ser debilidad, fatiga, infecciones de diferente severidad, manifestaciones de sangrado, dolor óseo (66).

Para el diagnóstico de esta enfermedad se encuentran unos criterios claros y definidos en los que no existe controversia sobre su uso y por lo tanto se dejan recomendados como punto de buena práctica clínica. Un punto de buena práctica clínica se trata de información práctica que el GDG considere necesario comunicar a los usuarios de la guía o prácticas en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan los efectos indeseables y no se considera necesario la conducción de una revisión sistemática de literatura que responda dicha pregunta de investigación. Para el diagnóstico se deben tener el 20% o más de blastos mieloides (o sus equivalentes) en medula ósea o sangre periférica o compromiso por sarcoma mieloide (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides) (1). Se requieren los siguientes estudios para realizar el diagnóstico, la clasificación y la determinación del pronóstico de la enfermedad y así poder orientar el manejo de la misma (67,68):

- Frotis de sangre periférica.

- Estudio de medula ósea que incluya:
 - Mielograma y biopsia de médula ósea.
 - Clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo.
 - Citogenética convencional y molecular para estados leucémicos.

Además, es recomendado para definir mejor el pronóstico y el tratamiento a recibir posterior a la remisión (trasplante de medula ósea o continuar con quimioterapia), la realización de estudios moleculares por PCR o FISH para confirmar t(15;17) PML/RAR alfa cuando se sospecha leucemia promielocítica aguda, y se ha visto que anomalías en ciertos genes como mutaciones en el FLT3, nucleofosmina (NPM1), KIT o CEBPA son en este momento considerados como entidades provisionales en la clasificación de la OMS. Los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia mieloide aguda deberían tener estudiados estos cuatro factores genéticos debido a implicaciones pronósticas y terapéuticas para el tratamiento a recibir posterior a la remisión el trasplante de medula ósea o continuar con quimioterapia (69,70).

Para determinar que el origen de estos blastos sea mieloide se debe demostrar la presencia de bastones de Auer y/o positividad en la citoquímica o inmunohistoquímica para mieloperoxidasa y/o la presencia de suficientes marcadores mieloides reconocidos por inmunofenotipo.

Después de tener el diagnóstico se debe realizar la clasificación de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, que se cita a continuación, que provee información pronóstica y puede ayudar al tratamiento dirigido de la enfermedad (1).

- Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes.
- Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia.
- Leucemia mieloide aguda relacionada con tratamiento previo.
- Leucemia mieloide aguda relacionada con síndrome de Down.
- Leucemia mieloide aguda sin otra especificación.



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Se debe sospechar leucemia mieloide aguda en todo paciente que ingrese por malestar general, cansancio fácil, fiebre, manifestaciones de sangrado o dolor óseo y en el que se documente pancitopenia o anemia, trombocitopenia y leucocitosis.
- Para confirmar el diagnóstico y clasificar la enfermedad se deben realizar los siguientes estudios:
 1. Frotis de sangre periférica.
 2. Aspirado y biopsia de médula ósea para realizar estudios morfológicos; clasificación inmunológica por citometría de flujo y citogenética convencional.

Pregunta 8. ¿Cuál es el valor pronóstico de la detección de mutaciones específicas (FLT3 ITD/FLT3 TKD, NPM1, CEBPA, MLL) mediante técnicas moleculares en pacientes con LMA y cariotipo normal?

Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática, llevada a cabo por Port *et al.* (2014) (71), reportó que al comparar aquellos pacientes con LMA con cariotipo normal y menores de 60 años, la supervivencia global (n=3) fue peor en aquellos con mutación FLT3-ITD que en el grupo FLT3-ITD wildtype (HR 1,86; IC 95% 1,57-2,20; GRADE: “Muy baja”). El rango tiene la misma tendencia para el desenlace supervivencia libre de evento (n=2) en los mismos grupos de comparación (rango HR 1,56 – 1,21; GRADE: “Muy baja”). En Li 2012 (61), los pacientes con mutación FLT3-TKD y riesgo citogenético intermedio también tuvieron peor supervivencia global (n=7) que el grupo FLT3-TKD wildtype (HR 1,18; IC 95% 1,06-1,32; GRADE: “Muy baja”).

Tres cohortes históricas compararon la tasa de remisión completa de acuerdo a la mutación FLT3-ITD (Ferrara 2009, Shen 2011, How 2012). Ferrara *et al.* (72) contrastaron la influencia del marcador FLT3-ITD en la tasa de remisión completa en 103 pacientes mayores de 60 años.

Encontraron que fue mayor en quienes presentaban la mutación, sin embargo la diferencia de estas proporciones no fue estadísticamente significativa (FLT3-ITD+ vs. FLT3-ITDneg: 68 vs. 60%; p=0,39). Shen *et al.* (57) compararon grupos según la presencia de la mutación FLT3-ITD en pacientes sin marcadores citogenéticos excepto 11q23 (n=605). Al igual que en Ferrara 2009 (56), no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión completa ajustada. How *et al.* (73), compararon la ausencia de FLT3-ITD con diferentes niveles de la mutación (bajo, medio, alto) en pacientes con riesgo citogenético intermedio (95%

cariotipo normal). La tasa de remisión completa fue mayor en el grupo sin la mutación y en aquellos con los niveles más altos, sin embargo la diferencia entre todos los grupos no fue estadísticamente significativo ($p=0,09$).

Los pacientes con la mutación NPM1 tuvieron mejor supervivencia global ($n=4$; HR 0,56; IC 95% 0,48-0,65) y libre de evento ($n=1$; HR 0,45; IC 95% 0,39-0,53) que aquellos con NPM1 wildtype en la revisión sistemática de Port 2014. (55) Ambos desenlaces con calificación de calidad "muy baja" en la evaluación GRADE. En la actualización de estudios la tendencia indica que aquellos que presentan la mutación NPM1 tienen mayor probabilidad de remisión completa, supervivencia global y libre de evento.

En la revisión sistemática de Port (2014) (71), los pacientes con la mutación CEBPA tuvieron mejor supervivencia global ($n=2$) que los del grupo CEBPA wildtype (HR 0,37; IC 95% 0,25-0,54; GRADE: "Muy baja"). El rango de hazard ratios indica que la supervivencia libre de evento ($n=2$) es mejor en quienes tienen la mutación CEBPA que en el grupo CEBPA wildtype (HR 0,40 – 0,41; GRADE: "Muy baja").

Renneville et al. (2009) (74) analizaron el valor pronóstico de la mutación CEBPA en una cohorte de pacientes con LMA de novo (cariotipo normal: $n=321$). No encontraron diferencias en la tasa de remisión completa entre grupos CEBPA positivo y negativo, con cariotipo normal y ausencia de mutación FLT3. La supervivencia global fue superior en los sujetos CEBPA positivos (64 vs. 37%; $p=0,035$), sin embargo en el análisis multivariable la mutación no resultó como factor pronóstico independiente. Shen et al. (2011) (75) reportan que la presencia de la mutación CEBPA tiene supervivencia global (21,0 vs. 12,0 meses, $p=0,002$) y libre de evento (3 vs. 8 meses; $p<0,001$) superiores que en aquellos sin la mutación. En el análisis multivariable ajustado por estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos y blastos en médula ósea, la supervivencia global (HR 0,40; IC 95% 0,21-0,65) y libre de evento (HR 0,49; IC 95% 0,32-0,75) también son mayores en los pacientes con mutación CEBPA bialélica. El mismo fenómeno ocurre con la tasa de remisión completa ajustada (OR 2,45; IC 95% 1,32-4,55).

Döhner et al. (2002) (76) compararon el pronóstico de pacientes con la mutación MLL-PTD ($n=18$) contra quienes no la tenían ($n=203$). Los pacientes con citogenética normal recibieron terapia de doble inducción con idarrubicina, citarabina y etopósido, seguida de un ciclo de consolidación con citarabina a dosis altas y mitoxantrone. La mediana de duración de la remisión (7,75 vs. 19 meses; $p<0,001$) y la supervivencia global a 96 meses (13,4 vs. 20,8 meses; $p=0,427$) fueron mayores en el grupo sin la mutación MLL-PTD. La presencia de MLL-PTD fue encontrada

como variable pronóstico después del ajuste por el conteo de glóbulos blancos, niveles de LDH, edad y estado de la remisión después del primer ciclo de tratamiento en el modelo multivariado (HR: 3,60 IC 95% 1,8 – 7,1). Shen et al. (2011) (75) encuentran que, en pacientes con LMA sin marcadores citogenéticos (excepto 11q23, n=605) la supervivencia global (8 vs. 17 meses; $p < 0,001$) y libre de eventos (3 vs. 8 meses; $p < 0,001$) fueron menores en quienes presentaron la mutación MLL comparado contra quienes no la presentaron. Este hallazgo fue consistente con el análisis multivariable al ajustar por factores como estado de las mutaciones, edad, conteo de blancos y blastos en médula ósea. Sin embargo, la tasa de remisión completa ajustada no fue significativa entre los grupos MLL positivo y negativo.

De la evidencia a la recomendación

Para definir mejor el pronóstico se consideró que se debe recomendar la realización de estudios moleculares por PCR o FISH para confirmar t(15;17) PML/RAR alfa cuando se sospecha leucemia promielocítica aguda. Se expuso que anomalías en ciertos genes como mutaciones en el FLT3, nucleofosmina (NPM1), KIT o CEBPA son en este momento consideradas como entidades provisionales en la clasificación de la OMS. Se consideró también que los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia mieloide aguda deberían tener estudiados los cuatro factores arriba mencionados, debido a implicaciones pronósticas y terapéuticas para el tratamiento a recibir posterior a la remisión (trasplante de médula ósea o continuar con quimioterapia) y por esto se definió que aunque la calidad de la evidencia era baja también era posible hacer una recomendación fuerte sobre su utilización. Los miembros del panel consideraron adicionalmente que para el diagnóstico de esta enfermedad se deben observar más de 20% de blastos mieloides en médula ósea, sangre periférica o compromiso de sarcoma mieloide (masa en tejidos blandos compuesta por blastos mieloides) y se acordó que para realizar el diagnóstico, la clasificación y la determinación del pronóstico de la enfermedad, se requieren los siguientes estudios: frotis de sangre periférica; mielograma; clasificación inmunológica de leucemias por citometría de flujo, y cariotipo para estado leucémico.

RECOMENDACIÓN 8.1.	Se recomienda la realización de pruebas moleculares (PCR, FISH)* para identificar mutaciones de FLT3 (ITD o TKD)**, NPM1, CEBPA y MLL en pacientes adultos con LMA y cariotipo normal porque permite clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo e identificar aquellos pacientes que se benefician de estrategias de tratamiento más intensivas como el trasplante alogénico.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; FISH: fluorescencia por hibridización in situ.

** ITD: Duplicación interna en tándem; TKD: mutación del dominio tirosina cinasa.

5.2.2 Recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con LMA

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?

Resumen de la evidencia

Holowiecki *et al.* (2012) (77) encuentra mayores tasas de remisión completa ($p=0,01$) y de supervivencia global a 3 años ($p=0,02$) con la adición de Cladribine a la quimioterapia convencional. En el primer estudio que realizó (2004) (78), únicamente encontró diferencias en la tasa de remisión completa con el primer ciclo. En 2012 los grupos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en los conteos mínimos o tiempos de recuperación de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia y eventos grado 3 y 4. En el primero, el tiempo de hospitalización promedio fue menor en siete días en el grupo de cladribine comparado con la terapia estándar ($p=0,002$). No hubo diferencias en el número de transfusión de glóbulos rojos o de días de antibióticoterapia. La granulocitopenia ($p=0,05$) y la linfopenia ($p<0,001$) fueron más profundas en el grupo de cladribine.

Dos experimentos clínicos de alta calidad (Russo 2005 y Holowiecki 2012) (77,79), analizaron el efecto de la fludarabina comparada con tratamiento estándar. Russo *et al.* (2005) (79) comparan la fludarabina

contra un protocolo de idarubicina, citarabina a dosis estándar y etopósido. Reportan una mayor tasa de remisión completa en el grupo de fludarabina ($p=0,01$), pero sin efectos benéficos significativos en la supervivencia global ($p=0,70$) o libre de recurrencia a 4 años ($p=0,70$). La frecuencia de toxicidad fue menor en este grupo en cuanto a tiempo de recuperación de plaquetas y neutrófilos ($p=0,002$), muerte durante la inducción ($p=0,08$), episodios de toxicidad gastrointestinal ($p=0,0001$) o grado III o IV de otro tipo ($p=0,02$). Holowiecki *et al.* (77) encuentran tasas similares de remisión cuando comparan la fludarabina contra daunorrubicina y citarabina. El efecto sobre la supervivencia global a 3 años ($p=0,98$) o en las diferencias entre los conteos mínimos de neutrófilos y plaquetas, duración de la citopenia o eventos adversos grado III o IV no fueron significativos. Dos de los tres experimentos clínicos seleccionados (Castaigne 2012 y Petersdorf 2013) (80,81), adicionaban gentuzumab a un protocolo de daunorrubicina y citarabina. Castaigne *et al.* (2012) (80) encontraron mejores tasas de remisión completa (OR 1,46 IC 95% 0,82-1,46), supervivencia global (HR 0,69 IC 95% 0,49-0,98) y libre de evento a 2 años (HR 0,58 IC 95% 0,43-0,78) en el grupo de gentuzumab. No hallaron un aumento significativo de la toxicidad y sí una disminución en la trombocitopenia posterior a la inducción ($p=0,0006$) y la frecuencia de hemorragia grado III o IV. Sin embargo, la mayor parte de la población del estudio tenía más de 60 años (67%). Burnett *et al.* (82) compararon la adición de gentuzumab a dos protocolos: daunorrubicina y citarabina o idarubicina, citarabina y fludarabina. No encontraron diferencias en la tasa de remisión completa ($p=0,80$), supervivencia global ($p=0,30$) o libre de recurrencia a 5 años ($p=0,09$). Los pacientes que no recibieron gentuzumab tuvieron menos requerimiento de unidades de plaquetas y días de antibióticoterapia. El estudio más reciente (Petersdorf 2013) (81), tuvo que ser suspendido prematuramente en el segundo análisis interino ($n=456$). La decisión se basó en que los valores de las tasas de remisión completa rechazaban la hipótesis de un aumento del 12% con la adición de gentuzumab. Además hubo un aumento en las toxicidades fatales en este grupo (16 vs. 4, $p=0,0062$). La supervivencia global a 5 años no fue significativa ($p=0,85$).

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel aclararon que existe diferencia entre el uso de esquemas con cladribine para inducción y para consolidación, lo que se debe tener en cuenta para emitir la recomendación. Se resaltó que la evidencia del uso de cladribine es inconsistente, por lo cual se sugiere que la recomendación respecto a este medicamento sea débil. Se discutió la dosis que se debe recomendar para el uso de citarabina y se acordó un rango entre 100 y 200 mg/m². Debido a la evidencia se sugiere emitir recomendación en contra del uso de gentuzumab.

<p>RECOMENDACIÓN 9.1.</p>	<p>Se recomienda en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica, que la inducción se realice con quimioterapia combinada con una antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina), más citarabina en dosis de 100-200mg/m² en infusión continua (Regimen 7 x 3)* por sus tasas de respuesta global favorables.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>

* 7 x3: esquema de tratamiento que incluye una antraciclina administrada durante 3 días y citarabina a una dosis de 100 a 200 mgs/m² en infusión de 24 horas durante 7 días.

<p> RECOMENDACIÓN 9.2.</p>	<p>Se sugiere considerar la adición de Cladribine a la quimioterapia de inducción 7x3 en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica porque ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>

<p>RECOMENDACIÓN 9.3.</p>	<p>No se sugiere el uso de Fludarabina para el manejo rutinario durante la inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años porque, aunque aumenta la tasa de respuesta, no se demostró mejoría en la supervivencia global</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil en contra.</p>

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 9.4.	No se sugiere el uso de Gentuzumab para el manejo rutinario durante la inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años al no encontrarse beneficio en respuesta completa o supervivencia global o libre de enfermedad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 10. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura para pacientes de 18 a 60 años con LMA no promielocítica?

Resumen de la evidencia

Un metaanálisis llevado a cabo por Koreth et al. (2009) (83), que incluyó 18 ensayos clínicos con aleatorización, comparó pacientes que recibieron trasplante alogénico vs. quimioterapia de consolidación, trasplante autólogo o ambos. Encontraron que los pacientes que recibieron trasplante alogénico tienen mejor supervivencia global (HR 0,90 IC 95% 0,82 – 0,97) y libre de recurrencia (HR 0,80 IC 95% 0,74 – 0,86) comparados con quienes recibieron las demás terapias mencionadas (GRADE: moderada). En el análisis por subgrupos, los pacientes más beneficiados en la supervivencia libre de recurrencia fueron aquellos con LMA de riesgo intermedio (HR 0,76 IC 95% 0,68 – 0,85) y pobre (HR 0,69 IC 95% 0,57 – 0,84). No se encontraron diferencias en los pacientes con bajo riesgo (HR 1,07 IC 95% 0,83 – 1,38).

Brunet et al. (2004) (84) realizaron un ensayo clínico que comparó trasplante alogénico, trasplante autólogo (mayores y menores de 50 años) y citarabina en dosis altas (en pacientes con citogénica favorable). La mortalidad relacionada con el trasplante fue mayor en quienes recibieron trasplante alogénico comparado con pacientes menores de 50 años que recibieron trasplante autólogo ($p=0,005$). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global o libre de enfermedad a 4 años entre los grupos. Cassileth et al. (2005) (85) encontraron diferencias entre pacientes que recibieron trasplante

allogénico comparado contra quienes fueron tratados con quimioterapia al altas dosis de citarabina con posterior trasplante autólogo, en la supervivencia global (47 vs. 67%) y libre de evento (47 vs. 60%) a 4 años. Sin embargo, debido al bajo tamaño de muestra ($n=29$ de quienes recibieron los tratamientos) no presentan pruebas de significación estadística. Basara et al. (2009) (86) incluyeron pacientes con LMA de novo o secundaria con citogenética desfavorable de los estudios AML 96 y 02 ($n=77$). Por aleatorización natural fueron asignados a trasplante allogénico vs. autólogo o quimioterapia. Encontraron diferencias a favor del trasplante allogénico en la supervivencia global (52 vs. 24%; $p=0,005$) y libre de enfermedad (42 vs. 19%; $p=0,009$) a dos años. Los datos no mostraron diferencias en la mortalidad relacionada con el tratamiento a los dos años entre los dos grupos (15 vs. 5%; $p=0,49$). De Witte et al. (2010) (87) compararon grupos con donante y sin donante en una cohorte que incluía 77 pacientes con LMA secundaria ($N=341$, síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica). No encontró diferencias ajustadas en la supervivencia global (HR 0,81 IC 95% 0,49- 1,35) y libre de enfermedad (HR 0,67 IC 95% 0,42-1,06) a 4 años.

En el análisis por subgrupos, ninguno de los grupos de riesgo citogenético mostró beneficios con el trasplante allogénico en la supervivencia global o libre de evento ajustadas. Hospital et al. (2012) (88) seleccionó 107 pacientes con cariotipo adverso para comparar grupos de donante vs. no donante. No encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (HR 0,69 IC 95% 0,42- 1,13) o libre de recurrencia (HR 0,74 IC 95% 0,42-1,19) ajustadas, a 5 años. Sin embargo, al emplear el método de Mantel y Byar, encuentra diferencias a favor del trasplante allogénico comparado con autólogo o quimioterapia (no trasplante) en supervivencia global (HR 0,54 IC 95% 0,31- 0,94) y libre de recurrencia (HR 0,57 IC 95% 0,32-0,99) ajustadas a 5 años.

Los mayores beneficios se presentan en menores de 35 años (supervivencia global: HR 0,38 IC 95% 0,15-0,92; supervivencia libre de recurrencia: HR 0,22 IC 95% 0,09-0,55).

Stelljes et al. (2011) (89) encuentran un beneficio en la administración de trasplante allogénico comparado con tratamiento convencional en la supervivencia global cruda y ajustada a 5 años, al igual que en el número de recaídas en pacientes con citogenética desfavorable.

Oliansky et al. (2008) (90) menciona algunos efectos adversos que encontró en su revisión sistemática. En pacientes seguidos por 11,67 años ($n=98$) y tratados con irradiación corporal total y citarabina a altas dosis, seguidos de trasplante autólogo se observaron complicaciones como: cataratas (44%), infecciones por virus de la hepatitis C (5%),

complicaciones cardíacas (4%), síndrome mielo displásico (4%) e insuficiencia renal (2%). También reporta un aumento de la mediana de transfusiones de plaquetas en pacientes tratados con trasplante autólogo con HLA aloimmunizado comparado contra los no aloimmunizados (176 vs. 30, $p < 0,001$) y trasplante alogénico (176 vs. 20, $p < 0,01$) entre los 30 y 60 días posteriores al trasplante. En cuanto al desenlace de calidad de vida, un metaanálisis conducido por Wang et al. (2010) (91) no reporta diferencias en la supervivencia global (HR 0,98 IC 95% 0,87-1,1) pero sí en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,87 IC 95% 0,77-0,97) al comparar trasplante autólogo vs. quimioterapia con dosis altas de citarabina. En la mortalidad relacionada con el tratamiento el riesgo es mayor en el grupo de trasplante autólogo (RR 1,97 IC 95% 1,39-2,80) (GRADE: moderada). El metaanálisis de alta calidad de Nathan 2004 (77) encontró resultados similares en la supervivencia global (HR 1,01 IC 95% 0,68-1,52) y en la mortalidad relacionada con el tratamiento (OR 2,63 IC 95% 1,6-4,32) (GRADE: moderada).

De la evidencia a la recomendación

Se resaltó que la evidencia muestra que en los pacientes con riesgo citogenético intermedio o alto, menores de 60 años con donante intrafamiliar idéntico, el trasplante alogénico ha mostrado beneficios. Se aclaró que, a pesar de que la evidencia disponible se basa en estudios con donantes idénticos intrafamiliares, es posible que los beneficios sean extrapolables a donantes no familiares. Los desenlaces considerados en los estudios incluyen una prolongación de la supervivencia global por lo que aunque la evidencia es calificada como débil se realiza una recomendación fuerte a favor de su uso.

 <p>RECOMENDACIÓN 10.1.</p>	<p>Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto por mejorar la supervivencia global y libre de recurrencia.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

 <p>RECOMENDACIÓN 10.2.</p>	<p>Se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA no promielocítica con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	
<p>RECOMENDACIÓN 10.3.</p>	<p>No se recomienda realizar trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años ya que no se ha encontrado beneficio en supervivencia global, y aunque existe beneficio en la supervivencia libre de recaída se relaciona con una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte en contra.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	
<p>RECOMENDACIÓN 10.4.</p>	<p>Se recomienda continuar consolidación con quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años con riesgo citogenético bajo al no existir diferencias en la supervivencia global o libre de recaída al compararlo con trasplante autólogo o alogénico.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Pregunta 11. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo para pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?

Resumen de la evidencia

Un metanálisis de múltiples intervenciones llevado a cabo por Ziogas *et al.* (2011) (92) reporta que los pacientes tienen mayores tasas de remisión completa con el control (citarabina y daunorrubicina) que con clofarabina (OR 0,15 IC 95% 0,04 – 0,58)¹, en la comparación indirecta. En la comparación directa, clofarabina a dosis de 30mg/m² por 4 días (o fludarabina) más dosis altas de citarabina, no tuvo mejores tasas de remisión completa que el grupo de pacientes tratados con topotecan, dosis altas de citarabina y ciclofosfamida (OR 1,03 IC 95% 0,59–1,80, n=206) o topotecan y altas dosis de citarabina (OR 1,02 IC 95% 0,52–2,02, n=167).

En el ensayo clínico de Burnett *et al.* (2013) (82) hubo mayor frecuencia de remisión completa en el grupo de clofarabina comparado con los que recibieron dosis bajas de citarabina (22 vs. 12%; OR 0,47 IC 95% 0,28-0,79). Sin embargo, este resultado no estuvo representado en la supervivencia global a dos años (HR 0,96 IC 95% 0,78 - 1,19).

La toxicidad no hematológica (hepática, cardíaca y gastrointestinal) grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo de clofarabina. Los pacientes en este grupo también necesitaron más unidades de glóbulos rojos, en promedio, que quienes recibieron citarabina a dosis bajas, en los primeros ciclos de tratamiento (8,9 vs. 5,9; p<0,0001).

Fenaux *et al.* (2010) (93) comparó azacitidina (n=55) con esquemas de cuidado convencional (n=58; terapia de soporte, citarabina a dosis bajas o terapia intensiva). Es un análisis de subgrupos de un ensayo clínico que incluía originalmente pacientes con síndrome mielodisplásico y anemia refractaria con exceso de mielógenos. Dados los últimos criterios diagnósticos de la OMS, algunos pacientes fueron recategorizados como LMA. Los autores no encontraron evidencia en los datos de una tasa de remisión completa superior en el grupo de azacitidina comparado con quienes recibieron un esquema de cuidado convencional (18 vs. 16%; p=0,80). La mediana de supervivencia (24,5 vs. 16 meses; p=0,005) y la supervivencia global a 2 años (50,2 vs. 15,9%; p=0,001) fueron mejores en el grupo con azacitidina comparado con los esquemas de cuidado convencional. En las comparaciones específicas con citarabina a dosis bajas o terapia intensiva se observó una tendencia a mayores tasas en la mediana de supervivencia y supervivencia global a dos años que no alcanzó el nivel de significación estadística. La toxicidad hematológica grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo de azacitidina comparado

¹ ORs mayores a 1 indican que el tratamiento fue mejor que el control.

con los esquemas de cuidado convencional. En las comparaciones específicas, se encuentra una mayor frecuencia de trombocitopenia, anemia o neutropenia en quienes reciben citarabina a dosis bajas. La presencia de estos eventos fue similar al de la terapia intensiva aunque el tamaño de la muestra en esta comparación fue bajo (azacitidina, n=5 vs. terapia intensiva, n=11). El ensayo clínico de Kantarjian *et al.* (2012) (94) se aleatorizó a 485 pacientes mayores de 60 años a tratamiento con decitabina o la elección entre terapia de soporte y citarabina a dosis bajas. Los autores reportan que los pacientes que recibieron decitabina no tuvieron mejores tasas de supervivencia (HR 0,85 IC 95% 0,69 – 1,04) o de remisión completa (15,7 vs. 7,4; p valor no significativo) comparados con el control, en el análisis primario. Sin embargo, al realizar un análisis no planeado (corte 2010), encuentran significación estadística en la supervivencia global (HR 0,82 IC 95% 0,68 – 0,99). La frecuencia de toxicidad hematológica fue mayor en quienes recibieron decitabina comparado con los que no la recibieron. Al ajustar las tasas por la exposición a los medicamentos, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue similar entre los grupos (0,43 vs. 0,48 eventos/paciente-año) y la mortalidad global fue incluso menor en el grupo de decitabina (0,57 vs. 0,73 eventos/paciente-año).

La revisión sistemática de múltiples tratamientos de Ziogas *et al.* (2011) (92) comparó dos esquemas terapéuticos de gentuzumab (3mg/m² días 1, 3 y 5 días o 9m/m² días 1 y 8) contra quimioterapia convencional (citarabina y daunorrubicina a dosis estándar). La tasa de remisión completa para ambos esquemas fue clínica y estadísticamente inferior al control (gentuzumab días 1, 3 y 5: OR 0,06 IC 95% 0,01 – 0,51; gentuzumab días 1 y 8: OR 0,05 IC 95% 0,01 – 0,32)². La toxicidad hematológica grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo gentuzumab.

De la evidencia a la recomendación

No se identificaron estudios que evaluaran los comparadores propuestos en la pregunta. Los miembros del panel expusieron que la evidencia está dirigida al uso de decitabina con intensidad paliativa, e incluye como comparador del uso de decitabina únicamente quimioterapia a dosis bajas. No se identificaron estudios que compararan decitabina con quimioterapia a dosis estándar, por lo cual se acordó emitir una recomendación con base en opinión de expertos teniendo en cuenta la evidencia indirecta disponible.

Se resaltó que la evidencia respecto al uso de la Azacitidina proviene de un estudio de alta calidad, no obstante, en el grupo de pacientes de interés los resultados son de baja precisión. A pesar de que la evidencia sugiere que en esta población la Azacitidina no es útil, algunos

2 ORs mayores a 1 indican que el tratamiento fue mejor que el control.

miembros del panel consideraron que puede ser útil en algunos casos y propusieron emitir una recomendación a favor de su uso en un grupo específico de pacientes. El panel aclaró que no existe un tratamiento estándar para la población a la que se refiere esta pregunta. Se propuso emitir recomendaciones con base en opinión de expertos. Se acordó dividir las recomendaciones de acuerdo con las condiciones del paciente mostrando las diferentes opciones de tratamiento.

RECOMENDACIÓN 11.1.	Se sugiere ofrecer el tratamiento de inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, de acuerdo a la evaluación individual del riesgo de cada paciente, de la siguiente manera. Los pacientes mayores de 60 años con buen estado funcional pueden ser considerados candidatos para recibir un tratamiento intensivo con quimioterapia de inducción 7x3 y los pacientes mayores de 60 años con mal estado funcional y los no candidatos a tratamiento intensivo, deben ser considerados candidatos a tratamiento con dosis bajas de citarabina, azacitidina o mejor terapia de soporte*.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

* Azacitidina: 75mg/m²/d SC por 7 días, en un intervalo de 28 días por al menos 6 ciclos. Terapia de soporte: transfusión de productos sanguíneos, tratamiento antibiótico y factores estimuladores de colonias de granulocitos; citarabina a dosis bajas: citarabina 20mg/m² SC 1 vez al día por 14 días en intervalos de 28 días por 4 ciclos

RECOMENDACIÓN 11.2.	Se sugiere considerar el uso de azacitidina durante la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica, únicamente como tratamiento con intención paliativa en pacientes con 20-30% de blastos en médula ósea.
--------------------------------	--

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 11.3.	No se sugiere el uso de Gentuzumab como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica por menores tasas de respuesta y mayor toxicidad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 11.4.	No se sugiere el uso de decitabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica al no demostrarse mayores tasas de respuesta o supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 11.5.	No se recomienda el uso de clofarabina como parte del esquema de inducción en pacientes adultos mayores de 60 años con LMA no promielocítica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 12. ¿Cuál es la estrategia de consolidación más efectiva y segura en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica?

Resumen de la evidencia

De Witte et al. (2010) (87), aleatorizan 65 pacientes, sin donante compatible y en remisión completa, en grupos de trasplante autólogo y quimioterapia con citarabina. El estudio incluyó pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y LMA secundaria (n=77; 22,6%). En mayores de 55 años se trataron 13 pacientes con trasplante autólogo y 10 pacientes con segunda consolidación con citarabina. La supervivencia global y libre de enfermedad ajustadas por edad, citogenética y número de citopenias no fueron estadísticamente significativas (HR 1.22, IC 95% 0,65-2,29).

Nand et al. (2013) (95) realizan un ensayo clínico fase 2 en el que administraron un esquema de consolidación con azacitidina y gentuzumab. Incluyeron pacientes con LMA de novo o antecedente de síndrome mielodisplásico, con edad igual o mayor a 60 años. Dividieron la cohorte en dos subgrupos de tratamiento según el pronóstico: favorable (n=79) y desfavorable (n=54). La mediana de supervivencia global fue 11 meses y de libre de recaída, 8,3 meses, en el primer subgrupo. En el segundo grupo encontraron resultados similares: la mediana supervivencia global fue de 11 meses y la supervivencia libre de recaídas fue de 7 meses.

En el subgrupo de pronóstico favorable reportaron que 54 pacientes tuvieron toxicidad grado 3 o mayor. La toxicidad más frecuente fue la neutropenia febril (grados 3 y 4: 31 pacientes). En el subgrupo de pronóstico desfavorable reportan que 37 pacientes presentaron toxicidad no hematológica. Cuatro pacientes fallecieron por causas asociadas a la toxicidad en el subgrupo de pronóstico favorable y cinco en el de pronóstico desfavorable.

Tawfik et al. (2014) (96) informan los resultados de una cohorte histórica de un centro oncológico con esquemas de consolidación que incluyeran agentes hipometilantes como decitabina (n=11) o Azacitidina (n=2). Diez pacientes presentaron una recaída y un paciente falleció en los primeros 60 días posteriores al inicio del tratamiento. La mediana de supervivencia desde inicio de la terapia fue 11,4 meses (IC 95% 4,0 – 17,7) y desde el diagnóstico de 13,8 meses (IC 95% 8,0 – 21,6). En un estudio exploratorio, Oriol et al. (2004) (97), compararon pacientes mayores de 60 años, en primera remisión completa que recibieron consolidación con quimioterapia, a tratamiento con trasplante autólogo (n=16) o no recibir un nuevo tratamiento (n=35). La probabilidad de supervivencia libre de leucemia a dos años no fue significativa entre

el grupo de trasplante autólogo comparado con no tratamiento (39 vs. 22%, $p=0,07$). La mediana de tiempo a recurrencia o muerte fue mayor en el grupo de trasplante autólogo (20 vs. 13 meses, p valor no reportado). Tres pacientes fallecieron por causas relacionadas con el trasplante (infección). Thomas et al. (2007) (98) realizaron un ensayo clínico con LMA de novo o secundaria a síndrome mielodisplásico, en remisión completa después del primer ciclo de consolidación ($n=134$).

El estudio incluyó pacientes con edades entre 61 y 80 años, pero únicamente los menores de 70 años fueron candidatos para movilización y posterior trasplante autólogo. Aquellos que movilizaron adecuadamente fueron tratados con trasplante autólogo ($n=35$), los demás, con un segundo ciclo de consolidación ($n=26$). Los autores no encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos (p valor no reportado). En la revisión sistemática de Oliansky et al. (2008) (90), mencionan un estudio relevantes a la pregunta clínica. Mohr et al. (2013) (99) no encontraron un aumento de la supervivencia global en pacientes con marcadores de alto riesgo ($abnl(17p)$) tratados con trasplante alógeno comparados con quimioterapia (HR 0,97 IC 95% 0,56-1,67).

De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que no hay datos suficientes para realizar una recomendación del uso de hipometilantes (decitabina o azacitidina) para la consolidación del manejo en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años. Se acordó que a partir de la evidencia disponible no se debe recomendar de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años. No se encontraron datos suficientes para hacer una recomendación en cuanto a realización de trasplante alógeno como consolidación de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años, por lo cual la recomendación a este respecto se debe hacer con base en la opinión de los expertos. Además, dicha recomendación debe ser general mostrando las opciones de tratamiento de consolidación que deben ir desde no ofrecer tratamiento hasta trasplante alógeno con acondicionamientos de intensidad reducida o no mieloablativos y esta decisión deberá ser a criterio del clínico y considerando las preferencias del paciente.

RECOMENDACIÓN 12.1.	No se sugiere de manera rutinaria el uso de trasplante autólogo como consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda mayores de 60 años.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que la definición del tratamiento que se le brindará al paciente luego de la inducción en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica sea definido por el médico tratante, dado que las opciones de consolidación pueden ir desde la no realización de ningún tratamiento hasta estrategias de trasplante alogénico no mieloablativo.

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de inducción de remisión más seguro y efectivo en pacientes con leucemia promielocítica aguda?

Resumen de la evidencia

Lo-Coco *et al.* (2013) (100) realizaron un experimento clínico de no inferioridad que comparó ATRA y trióxido de arsénico con ATRA e idarrubicina en pacientes adultos hasta los 71 años con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio o bajo (n=156). Encontraron que la terapia con ATRA y trióxido de arsénico no fue inferior a ATRA e idarrubicina en el desenlace principal: supervivencia libre de evento a dos años (diferencia de supervivencia: 11%, IC 95% 2 - 22; p de no inferioridad (-5) <0,001). Las diferencias en la supervivencia global a dos años fueron estadísticamente significativas (99 vs. 91%; p=0,02), sin embargo no hallaron diferencias en las tasas de remisión completa (100 vs. 95%; p=0,12). En cuanto a la toxicidad, hubo mayor porcentaje de leucocitosis durante la inducción (47 vs. 24%; p=0,007) y hepatotoxicidad grado 3 o 4 (63 vs. 6%; p<0,001) y prolongación del intervalo QT (No. pacientes: 12 vs. 0; p<0,001) en el grupo de ATRA y trióxido de arsénico. En cambio, con ATRA y quimioterapia hubo mayor número de episodios de toxicidad hematológica - definida con el desenlace combinado "neutropenia o trombocitopenia grado 3 o 4 mayor a 15 días, fiebre de origen desconocido o episodios infecciosos" - (No. episodios: 26 vs. 59; p<0,001) y toxicidad oral grado 3 o 4 (0 vs. 19,4%; p<0,001).

Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables como síndrome de diferenciación (No. de pacientes: 15 vs. 13; $p=0,62$) y toxicidad gastrointestinal grado 3 o 4 (4.4 vs. 9,9%; $p=0,33$).

Adès *et al.* (2006) (101) realizaron un experimento clínico que aleatorizó a 196 pacientes menores de 60 años y con conteo de blancos menor a 10.000/mcl a dos esquemas de tratamiento: ATRA y daunorrubicina con y sin citarabina. El grupo de ATRA, quimioterapia y citarabina tuvo una supervivencia global (97,9 vs. 89,6%; $p=0,0066$) y libre de evento (93,3 vs. 77,22%; $p=0,0021$) mayor que el grupo sin citarabina. El número total de muertes, ajustado por edad, sexo y conteo de blancos, fue mayor en el grupo sin citarabina (HR 6,50 IC 95% 1,46 - 28,9). La tasa de remisión completa fue similar en ambos grupos (99 vs. 94,1%; $p=0,12$). El estudio fue detenido tempranamente por un aumento de la incidencia de recaída y baja supervivencia libre de evento significativas en el grupo que no recibió citarabina.

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes que fueron aleatorizados (88), continuó la misma tendencia en la supervivencia libre de evento a 7 años (82,8 vs. 65,2%; $p=0,0029$), sin embargo, no se observó un efecto significativo en la supervivencia global a 7 años (92,4 vs. 86,1%; $p=0,13$). El seguimiento a largo plazo de pacientes jóvenes de alto riesgo tratados con Ara C como parte del esquema mostraron una tasa de respuesta hematológica completa de 97,3% con una incidencia acumulada de recaída, EFS y OS a 7 años de 7,1%, 82,2% y 87,6% la cual fue ligeramente mejor que la de los pacientes del grupo de riesgo estándar tratados sin citarabina. La calificación global de la evidencia fue moderada riesgo de sesgos.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia fue considerada de calidad moderada. Los desenlaces que dieron lugar a la calificación global de la evidencia fueron la supervivencia global la supervivencia libre de evento y la tasa de remisión completa. Las razones que dieron la calificación global de la evidencia: riesgo de sesgos; no se reportan métodos adecuados de ocultamiento de la asignación ni de cegamiento.

La evidencia mostró un beneficio de los esquemas de inducción de remisión de pacientes con LPA que incluyen ATRA en combinación con otros agentes. Los miembros del panel consideraron que la utilización de un esquema combinado de ATRA + ATO en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio mostró ser no inferior al uso de quimioterapia combinada con ATRA + Idarrubicina con una menor toxicidad hematológica. Se acordó que se debe recomendar su uso en pacientes de este grupo de riesgo que no se consideren candidatos a tratamiento con antraciclinas o

aquellos en los que el médico tratante considere pertinente. Hubo acuerdo en que la utilización de esquemas que combinan citarabina + ATRA y daunorrubicina han demostrado mejoría en la supervivencia global y libre de evento comparado con un esquema sin citarabina, siendo en particular el beneficio en pacientes jóvenes de alto riesgo.

RECOMENDACIÓN 13.1.	Se recomienda el tratamiento de inducción con esquemas que incluyen ATRA* más una antraciclina o trióxido de arsénico más ATRA en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda, por sus mayores tasas de remisión y supervivencia global y libre de enfermedad.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

* ATRA: ácido todo-transretinóico

Pregunta 14. ¿Cuál es la mejor estrategia de rescate en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia, para los pacientes con LMA no promielocítica que fallan a la inducción o recaen luego de la misma?

Resumen de la evidencia

Milligan et al. (2006) (102) realizaron un estudio clínico en pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída, resistente o refractaria comparando 2 esquemas de quimioterapia ADE (n=124)(Citarabina-daunorrubicina-etoposido) y FLA(n=126) (citarabina-fludarabina). Las tasas de respuesta completa fueron de 63% para el grupo de ADE y 61% para el grupo de FLA OR 1,09 (IC 95% 0,63 -1,87). La supervivencia global a 4 años fue superior para el grupo de ADE 27% vs. 16% (HR 1,33 IC 95% 1,01-1,77) y la supervivencia libre de enfermedad a 4 años no mostró diferencias significativas (HR 1,24 IC 95% 0,87-1,87). No se registraron diferencias en la toxicidad severa grado III o grado IV. Montillo et al. (2009) (103) reportan las tasas de remisión completa más altas con el esquema FLAIRG3 (69,2%; n=52). Pastore et al. (2003) (104) y Yavuz et al. (2006) (105) utilizaron el esquema FLAG-IDA4 e informaron tasas de remisión completa de 52% (n=46) y 53,6% (n=34), respectivamente.

3 FLAIRG: Fludarabina, Idarrubicina, Ara-C, ATRA y G-CSF

4 FLAG-IDA: Fludarabina, Ara-C, Idarrubicina y G-CSF

Camera et al. (2009) (106) presentan resultados similares para este desenlace con el esquema FLAD5 (52%; n=61). Kern et al. (2001) (107) intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM reportan las tasas más bajas con el esquema FIS-HAM6 (31%; n=16) en pacientes altamente resistentes a la quimioterapia. Montillo et al. (2009) (103) y Camera et al. (2009) (106) describen medianas de supervivencia global de 12,4 meses y 5,8 meses y de supervivencia libre de enfermedad de 33,8 meses y 7,3 meses, respectivamente. Kern et al. (2001) (107) intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM en el grupo de pacientes altamente resistentes informa medianas de supervivencia global de 53 días y libre de enfermedad de 83 días.

Van den Neste et al. (1998) (108) realizaron un ensayo clínico fase II sin asignación aleatoria que incluyó pacientes con LMA en recaída o refractaria. Los autores compararon grupos que recibieron cladribine (n=5) y cladribine más daunorrubicina (n=14). La daunorrubicina no aumentó la tasa de respuesta o toxicidad comparada con la terapia única con cladribine. Ninguno de los pacientes obtuvo remisión completa; solo uno alcanzó remisión parcial (grupo cladribine). Martin et al. (2009) (109) informaron los resultados de un análisis exploratorio de la experiencia de su centro con dos esquemas de quimioterapia: CLAG (cladribine, Ara-C y G-CSF) y CLAM (cladribine, Ara-C, G-CSF y mitoxantrone). En total, incluyeron 9 pacientes que recibieron terapia de rescate (CLAG: n=5; CLAM: n=4). La tasa de remisión completa fue 44% (4/9). El grupo de pacientes que recibió esquema CLAG tuvo una mayor mediana tiempo de remisión completa (222 vs. 164 días). Price et al. (2011) (110) compararon dos esquemas de quimioterapia en un grupo de pacientes con LMA en recaída o refractaria. 97 pacientes recibieron tratamiento con cladribine, Ara-C y filgrastim (CLAG) y 65 recibieron mitoxantrone, etopósido y Ara-C (MEC). Los autores informan que la tasa de remisión completa fue superior en el grupo de terapia CLAG comparado con el grupo MEC (37,9 vs. 23,8%; p=0,05). La mediana de supervivencia global y libre de recaída también fueron mayores en el grupo CLAG comparado con el grupo MEC, pero únicamente en este último desenlace se alcanzó la significación estadística (7,3 vs. 3,5 meses; p=0,05; 6,1 vs. 3,5 meses; p=0,03, respectivamente). La tasa de mortalidad a 30 días fue similar en ambos grupos (CLAG 9% vs. MEC 11%; p=0,52).

Archimbaud et al. (1995) (111) reportan los resultados de una cohorte de 113 pacientes con diagnóstico de LMA sin respuesta a quimioterapia previa o en recaída primaria o subsecuente que recibieron el esquema EMA-867. Si el paciente no alcanzaba la remisión completa con el primer

5 FLAD: Fludarabina, Ara-C y Daunorrubicina.

6 FIS-HAM: Fludarabina, Ara-C, Mitoxantrone y G-CSF.

7 EMA-86 - 1ra. secuencia: mitoxantrone, Ara-C.; 2da. secuencia: Etopósido y Ara-C.

ciclo, se aplicaba un segundo ciclo EMA-86. La supervivencia global a 5 años fue 11% (IC 95% 4-18%) y una mediana de supervivencia global de 7 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 20% (IC 95% 8-32%). La tasa de remisión completa fue 60% (IC 95% 51-68%). Los autores informan mayores tasas de remisión completa, supervivencia libre global y de enfermedad en los pacientes en primera recaída tardía en comparación con quienes presentaron enfermedad refractaria. Martino et al. (1999) (112) evaluó 20 pacientes que recibieron el esquema GEMIA (Mitoxantrone y citarabina posterior altas dosis de citarabina, etoposido y factores estimulantes de colonias) con respuesta completa del 60% con muerte temprana en 25% y supervivencia global de 153 días. Thomas et al. (2000) (113) evaluó 24 pacientes que recibieron protocolo EMA con 3 dosis diferentes de Mitoxantrone donde: las tasas de respuesta completa fueron de 67%, la mediana de supervivencia fue de 41 semanas y la mediana de tiempo a la progresión 6,4 semanas.

Fung et al. (2003) (114) evaluó 68 pacientes con leucemia mieloide aguda refractarios primarios que recibieron tratamiento con trasplante alogénico, el 60% recibió previo al trasplante quimioterapia con dosis altas de citarabina la supervivencia global a 3 años fue de 30% y supervivencia libre de progresión a 3 años de 31%. Wong et al. (2005) (115) evaluó 93 pacientes con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásicos que no alcanzaron remisión completa o recaída sin tratamiento adicional, se realizó trasplante alogénico reportando una supervivencia global a 2 años de 24% y supervivencia libre de evento de 18% a 2 años. La mortalidad no relacionada con recaída al año fue de 57%. Armistead et al. (2009) (116) evaluó el tratamiento de rescate en 490 pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída, de los cuales 130 estuvieron en el grupo de trasplante y 266 en el grupo de quimioterapia. La mediana de supervivencia para los pacientes que presentaron remisión completa con el primer ciclo de rescate fue de 11,7 meses para el grupo de trasplante contra 5,6 meses para el grupo de quimioterapia ($P < 0,001$) y para los que recibieron un segundo rescate de 5,1 meses vs. 2,3 meses ($p=0,004$). Con diferencia entre los grupos diferentes de riesgo según edad y citogenética. Zhang et al. (2013) (117) reportó una supervivencia global a 5 años de 54% y supervivencia libre de enfermedad de 53,5% con mortalidad asociada al tratamiento del 25%, en un estudio que incluyó 58 pacientes con leucemia mieloide aguda en recaídas o refractarios.

De la evidencia a la recomendación

El balance global de la calidad de la evidencia fue bajo. El panel consideró que la evidencia disponible no es suficiente para recomendar un esquema específico. Se acordó que la mejor opción es utilizar el esquema en que el grupo tratante tenga mayor experiencia y mejor

control de los efectos adversos.

RECOMENDACIÓN 14.1.	Se sugiere que la selección del tratamiento de rescate de pacientes adultos con LMA no promielocítica, se base en la experiencia individual de cada centro y la disponibilidad de los medicamentos. En los estudios encontrados los hallazgos reportados en términos de respuesta, toxicidad y supervivencia son similares, por lo cual no se puede recomendar un único esquema de rescate.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 15. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante alogénico en primera remisión de pacientes con LMA de acuerdo al grupo de riesgo citogenético?

Resumen de la evidencia

Koreth *et al.* (2009) (118) analizaron la supervivencia global y libre de recaída en una población en pacientes en primera remisión. Los pacientes se asignaron según la disponibilidad de donante de médula ósea y el análisis se realizó según el subgrupo de riesgo citogenético a los que pertenecían. En pacientes con riesgo citogenético favorable (10 estudios), no se observaron diferencias clínicamente importantes o estadísticamente significativas entre los grupos donante (n=188) y no donante (n=359) en la supervivencia global (HR 1,07 IC 95% 0,83-1,38; GRADE: baja) o libre de recaída (HR 1,06 IC 95% 0,80-1,42; GRADE: baja).

Sin embargo, estos desenlaces fueron mejores en el grupo con donante, comparado con no donante, en los subgrupos de riesgo intermedio (14 estudios) y desfavorable (14 estudios). El riesgo de muerte disminuyó en ambos grupos (Intermedio: HR 0,83 IC 95% 0,74-0,93; Desfavorable: HR 0,73 IC 95% 0,59-0,90; GRADE: moderada). La supervivencia libre de recaída fue superior en estos subgrupos de riesgo citogenético (Intermedio: HR 0,76 IC 95% 0,68-0,85; Desfavorable: HR 0,69 IC 95% 0,57-0,84; GRADE: moderada). Schlenk *et.* (2004) (119), compararon terapias posremisión en un grupo de pacientes con LMA y factor de transcripción (core binding factor). En el grupo de inv(19), los autores

no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia libre de recaída de pacientes que recibieron trasplante alogénico (n=23), trasplante autólogo (n=74) o quimioterapia (n=73) (P =0,22; GRADE: baja). Krauter *et al.* (2009) (120) realizaron un meta análisis de datos individuales que comparó terapia alogénica (n=49) con trasplante autólogo o quimioterapia (n=79) en pacientes con translocaciones 11q23, en primera remisión.

La supervivencia libre de recaída ajustada fue mejor en los pacientes tratados con trasplante alogénico comparados con trasplante autólogo o quimioterapia (HR 0,63 IC 95% 0,40-0,98; GRADE: baja).

Sin embargo, no se observó el mismo efecto en el desenlace supervivencia global ajustada (HR 0,81 IC 95% 0,49-1,35; GRADE: baja). Cornelissen *et al.* (2007) (121) realizaron un meta análisis de datos individuales (3 estudios, n=326) que comparó desenlaces en pacientes con LMA de novo entre grupos con y sin donante de médula ósea, por cada grupo de riesgo. En el modelo multivariable ajustado por riesgo y edad, los pacientes en el grupo con donante tuvieron más riesgo de morir por un efecto relacionado con el tratamiento, comparados con aquellos sin disponibilidad de donante, en los grupos de riesgo intermedio (HR 5,13 IC 95% 2,58-10,2; GRADE: baja) y desfavorable (HR 3,47 IC 95% 1,78-6,77; GRADE: baja). No se encontró un efecto significativo en el grupo de riesgo favorable (HR 1,80 IC 95% 0,44-7,31; GRADE: muy baja) posiblemente por un bajo tamaño de la muestra en este subgrupo (n=32).

Tsimeridou *et al.* (2003) (122) realizaron un ensayo clínico controlado para determinar la supervivencia global y libre de fallas en una población con LMA de novo (<60 años) que recibió terapia con trasplante alogénico, autólogo o quimioterapia con dosis altas de citarabina (HIDAC). Encontraron que en el grupo de riesgo citogenético intermedio la supervivencia libre de fallas fue superior en quienes recibieron trasplante alogénico (n=10) comparados con trasplante autólogo o quimioterapia HIDAC (n=21) (P=0,01). Sin embargo, no encontraron significación estadística para el desenlace supervivencia global (P=0,05). Los autores no reportan los estimadores puntuales de supervivencia y, por el bajo tamaño de la muestra, no realizaron el análisis en los subgrupos de riesgo favorable y desfavorable. Schlenk *et al.* (2008) (119) presentan los resultados del estudio AML98A para pacientes con alto riesgo (citogenética adversa, enfermedad refractaria, falla en remisión completa o recuperación completa después de doble inducción). En el análisis compararon grupos de pacientes con trasplante alogénico (n=162) y no trasplante alogénico (n=96) con una mediana de seguimiento de supervivencia de 75,4 meses. La supervivencia global a 5 años fue 6,5% en el grupo de pacientes que no procedieron a trasplante alogénico vs. 21,1% en los que sí lo recibieron. Los autores realizaron un

análisis tipo landmark. En este caso, el análisis de supervivencia incluye los pacientes vivos según un tiempo de referencia fijado. Excluye aquellos que murieron antes del punto de referencia y que respondieron después del mismo. Encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los grupos donante relacionado compatible (30%), donante no relacionado compatible (42%), donante haploidéntico o cordón umbilical (11%) y no trasplante alogénico (11%), a los 6,34 meses, cuando el 75% de los pacientes asignados había recibido el trasplante ($P < 0,001$).

En el análisis multivariable, que incluyó trasplante como covariable dependiente de tiempo, hubo una disminución del riesgo de muerte en pacientes que recibieron trasplante alogénico de donante relacionado compatible (HR 0,63 IC 95% 0,43-0,93) y donante no relacionado compatible (HR 0,69 IC 95% 0,48-0,99).

Stelljes *et al.* (2011) (89) compararon trasplante alogénico y terapia convencional en un grupo de pacientes mayores de 16 años con cariotipo desfavorable. Los pacientes con cariotipo desfavorable presentaron mejor supervivencia global a 5 años respecto a los que fueron tratados con trasplante alogénico comparado con terapia convencional (48 vs. 16%; $P = 0,001$). Un resultado similar se observó en la supervivencia global ajustada por edad y cariotipo monosómico (HR terapia convencional: 2,35 IC 95% 1,35-4,10). La supervivencia libre de recaída fue superior en los pacientes que recibieron trasplante comparados con terapia convencional en el análisis por intención de tratar (40 vs. 13%; $P < 0,001$) y terapia recibida (39 vs. 10%; $P = 0,001$). La mortalidad asociada a recaída fue menor en los que recibieron trasplante alogénico comparados con terapia convencional (23,6 vs. 80%; $P < 0,001$). Por el contrario, los pacientes tratados con trasplante alogénico tuvieron mayor incidencia acumulada de mortalidad no asociada a recaída que quienes recibieron terapia convencional (20,6 vs. 7,2%).

Mohr *et al.* (2013) (123) analizaron la supervivencia de pacientes con alto riesgo (abn(17p) y sin alteraciones citogenéticas favorables concurrentes) de acuerdo a si recibieron trasplante alogénico o no alogénico. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, ajustada por edad y conteo de blancos, entre el tratamiento con trasplante alogénico y quimioterapia (HR 0,97 IC 95% 0,56-1,67).

Un nuevo estudio de Stelljes *et al.* (2014) (124) contrastó el trasplante alogénico y la terapia convencional en pacientes mayores de 16 años con LMA de novo o síndrome mielodisplásico (pareados por riesgo citogenético, edad al diagnóstico y tipo de LMA) por subgrupos de riesgo citogenético. Encontraron evidencia en los datos que indicó que los pacientes tratados con trasplante alogénico lograron mejor supervivencia

global que quienes recibieron terapia convencional, en el grupo de riesgo desfavorable (HR 0,49 IC 95% 0,30-0,82). Este mismo efecto también se presentó en la supervivencia libre de recaída en los grupos de riesgo intermedio (HR 0,55 IC 95% 0,39-0,79) y desfavorable (HR 0,41 IC 95% 0,25-0,67). Sin embargo, fue un análisis por subgrupos *post hoc* y debe ser considerado como exploratorio.

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel acordaron que con base en la evidencia disponible, se observa un beneficio de realizar trasplante en el grupo de pacientes que no sean de riesgo citogenético favorable.

RECOMENDACIÓN 15.1.	Se recomienda continuar tratamiento de consolidación con quimioterapia para el grupo de pacientes adultos con LMA no promielocítica y riesgo citogenético favorable en primera remisión completa, al no encontrarse diferencia en la supervivencia global o libre de enfermedad comparada con otras alternativas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 15.2.	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa para el grupo de pacientes con LMA no promielocítica y con riesgo citogenético intermedio al encontrarse diferencia a favor en supervivencia global y libre de recurrencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 15.3.	Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en primera remisión completa para el grupo de pacientes con LMA no promielocítica y riesgo citogenético alto, al encontrarse una mejor supervivencia global con esta intervención.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.3. Recomendaciones leucemia mieloide crónica (LMC)

5.3.1. Recomendaciones para el diagnóstico y la clasificación de la LMC

Tópico 5. Procedimientos óptimos requeridos para el diagnóstico y la clasificación de la LMC

La leucemia mieloide crónica representa el 15% de las leucemias en los adultos. La incidencia anual es de 1-2 por 100.000. La edad media al diagnóstico son 67 años. Se estima que en el 2014, en Estados Unidos, se diagnosticarán 5.960 casos nuevos y 810 personas morirán a causa de la enfermedad (125).

Se trata de un desorden de proliferación clonal de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, asociado consistentemente con la confirmación de la translocación recíproca entre el cromosoma 9 y el 22, que resulta en la formación del cromosoma Filadelfia. Esta translocación resulta en la fusión del gen BCR del cromosoma 22 (banda q11) y el gen ABL localizado en el cromosoma 9 (banda q34).

Los síntomas más frecuentes son astenia, hiporexia, pérdida de peso, dolor tipo peso en el hipocondrio izquierdo, sin embargo un porcentaje importante de pacientes son diagnosticados asintomáticos por alteraciones en el hemograma (126).

Obtener la información adecuada al momento del diagnóstico es indispensable. Como en cualquier patología, un buen examen físico es el primer paso de la evaluación. Se debe hacer énfasis en el tamaño del bazo medido en centímetros debajo del reborde costal izquierdo, ya que esta medida hace parte de los criterios pronóstico de la escala de Sokal y otras escalas pronósticas (127), las cuales permiten estimar el riesgo de

progresión de la enfermedad. El cuadro hemático con recuento manual nos permitirá establecer el porcentaje de blastos, basofilos, eosinofilos y promielocitos, que definen la fase en que se encuentra la enfermedad, igualmente en la medula ósea el número de células inmaduras define la fase y por lo tanto el pronóstico. El recuento de plaquetas también hace parte de la escala de Sokal. Las evaluaciones requeridas al momento del diagnóstico se listan a continuación:

- Historia clínica completa.
- Examen físico completo: tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal.
- Cuadro hemático completo con diferencial manual: anotar porcentaje de blastos, basofilos y eosinofilos.
- Función renal y hepática, ácido úrico, LDH.
- Mielograma y biopsia de medula ósea.
- Cariotipo en medula ósea.
- FISH (Fluorescencia por hibridación in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa y PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico.
- Se puede considerar solicitar estudios HLA si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción (niños, jóvenes de reciente diagnóstico en fase acelerada o crisis blástica, etc.).
- Determinar el pronóstico por la escala de Sokal.

*Tabla 3. Escala pronóstica de Sokal**

Escala pronóstica de Sokal		
	Datos al diagnóstico	Medición
Edad	Edad (años).	$0,0116 \times (\text{edad}-43.4)$
Bazo	Tamaño del bazo en cm bajo el reborde costal.	$0,0345 \times (\text{bazo}-7.51)$
Plaquetas	Recuento de plaquetas.	$0,188 \times (\text{plaquetas})^2/700-0,563$
Mieloblastos	Porcentaje de mieloblastos.	$0,0887 \times (\text{mieloblastos}-2.1)$

Bajo riesgo: menor de 0,8; Riesgo intermedio o alto: mayor de 0,8

*Adaptado de: Zhongei et al. (2014)(127)

La mayoría de los pacientes con LMC son diagnosticados en fase crónica, que usualmente tiene un curso indoloso. Entre el 20% y el 40% de los pacientes son diagnosticados estando asintomáticos, al encontrar un leucocitosis en un cuadro hemático de rutina. Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen: astenia, pérdida de peso, diaforesis, dolor abdominal tipo peso en el hipocondrio izquierdo y síntomas relacionados con anemia. Las fases acelerada y blástica pueden presentarse con síntomas que ponen de manifiesto una falla medular.

Tabla 4. Definiciones de las fases de la leucemia mieloide crónica

	Fase de la enfermedad	Definición
1	Fase crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no cumplen criterios de fase acelerada o de fase blástica.
2.1.	Fase acelerada: European Leukemia Net (128)	<ul style="list-style-type: none"> - Blastos en sangre o medula ósea 15-29%, o blastos más promielocitos en sangre o medula mayor del 30% con blastos menores del 30% . - Basófilos en sangre periférica de más del 20%. - Trombocitopenia persistente no relacionada con el tratamiento. - Anormalidades cromosómicas adicionales en células Ph+, en tratamiento.
2.2.	Fase acelerada: Organización mundial de la salud (WHO) (1).	<ul style="list-style-type: none"> - Blastos en sangre o medula de 10-19%. - Basófilos en sangre de más del 20%. <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia persistente no relacionada con el tratamiento. - Anormalidades cromosómicas adicionales en células Ph+, en tratamiento. - Trombocitosis que no responde al tratamiento. - Aumento del tamaño del bazo y del recuento del leucocitos que no responde al tratamiento.

<p>3.1.</p>	<p>Fase blástica: European Leukemia Net</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Blastos sangre y medula ósea de más del 30%. - Proliferación de blastos extramedular, en sitio diferente del bazo.
<p>3.2.</p>	<p>Fase blástica: Organización mundial de la salud (WHO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Blastos en medula ósea de más del 20%. - Proliferación de blastos extramedular, en sitio diferente del bazo. - Focos grandes o acúmulos de blastos en biopsia de medula ósea.



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

Los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de leucemia mieloide crónica son:

1. Historia clínica y examen físico completos con énfasis en el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal.
2. Cuadro hemático completo con diferencial manual.
3. Mielograma y biopsia de médula ósea con estudio de cariotipo en médula ósea.
4. FISH (Fluorescencia por hibridización in situ) solo en presentaciones típicas con citogenética negativa.
5. PCR cualitativa solo en casos de difícil diagnóstico.

- Debe considerarse la realización de estudios de HLA al paciente y sus hermanos si en la discusión con el paciente sobre las opciones terapéuticas se considera trasplante como una opción (niños, jóvenes de reciente diagnóstico en fase acelerada o crisis blástica, etc.).
- Los pacientes deben ser clasificados por grupos de riesgo con una escala validada como la escala de Sokal.

Pregunta 16. ¿Cuál es el papel de la realización de citogenética molecular (FISH) y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el diagnóstico de la LMC?

Resumen de la evidencia

En un estudio llevado a cabo por García Isidoro et al. (1997) (129) se correlaciona la detección de la mutación BCR-ABL utilizando FISH

(Hibridación fluorescente in situ) con la detección por citogenética convencional. Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes promedio de metafases Ph positivas identificadas con FISH y las identificadas con citogenética convencional (valor $p < 0,0002$). El coeficiente de correlación entre el porcentaje de metafases Ph positivas identificadas con FISH y con citogenética convencional fue de 0,84; y entre el porcentaje de células en interfase Ph positivas identificadas con FISH y el porcentaje de metafases Ph positivas identificadas con citogenética convencional fue de 0,73. Goh et al. (2006) (130) evaluó la frecuencia de los transcritos BCR-ABL en pacientes coreanos y la viabilidad de la PCR de transcripción reversa múltiple de un solo paso, comparada con la misma técnica en varios pasos, observándose que la PCR-RT de un solo paso es más rápida y precisa para identificar los puntos de ruptura de los genes BCR-ABL.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia fue calificada de calidad moderada por la inclusión únicamente de estudios de pruebas diagnósticas de calidad aceptable. Los miembros del panel recomienda que la realización de pruebas de FISH (Fluorescencia por hibridación in situ), se debe realizar únicamente en pacientes con presentaciones típicas y citogenética negativa. Asimismo, se consideró que la PCR cualitativa es necesaria solo en casos de difícil diagnóstico.

Los miembros del panel consideraron que de acuerdo a la evidencia disponible los estudios mínimos requeridos para un adecuado diagnóstico de LMC deben ser la historia clínica y el examen físico completos con énfasis en: el tamaño esplénico medido en centímetros debajo del reborde costal; el cuadro hemático completo con diferencial manual; el mielograma, y la biopsia de medula ósea con estudio de cariotipo en medula ósea.

<p>RECOMENDACIÓN 16.1.</p>	<p>Se recomienda la realización de pruebas de citogenética molecular en pacientes adultos con presentación clínica típica de LMC y un cariotipo normal sin demostración de t(9;22).</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>

RECOMENDACIÓN 16.2.	Se recomienda la realización de PCR* cualitativa al diagnóstico en pacientes adultos con sospecha de LMC, en los casos de difícil diagnóstico y con pruebas de citogenética convencional y molecular negativas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

5.3.2. Recomendaciones para el tratamiento de la LMC

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Resumen de la evidencia

Kühr et al. (2003) (131) utilizaron como comparador interferón alfa más hidroxiurea en su estudio, el cual incluyó 111 pacientes; los porcentajes de respuesta hematológica completa y citogenética completa en este brazo de intervención fueron mayores que en el brazo de interferón más citarabina, sin embargo, el perfil de eventos adversos fue peor en los pacientes que recibieron hidroxiurea; la supervivencia global a cuatro años fue similar en los grupos de intervención. Guilhot et al. (1997) (121) compararon la terapia de interferón alfa más citarabina con el uso de interferón en 721 pacientes con LMC en fase crónica, encontrando porcentajes de respuesta hematológica completa y citogenética completa significativamente más altos en la terapia combinada que cuando solo se usa IFN- α , la supervivencia global también fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron citarabina adicional; no obstante, los eventos adversos son más frecuentes en este grupo de pacientes. Malosieli et al. (2002) (132) reportaron supervivencia global a los tres años de 79% y libre de progresión de 72%; el evento adverso no hematológico grado 3-4 más frecuente fue fatiga. Rosti et al. reportaron frecuencia de toxicidad de grado 3-4 de 0,52 por paciente por año (124). Los dos estudios incluyeron menos de 100 pacientes.

La terapia de interferón alfa (INF- α) más citarabina fue comparada con diferentes terapias (imatinib 400 mg, interferón más hidroxiurea,

interferón solo) en tres ensayos clínicos aleatorizados de calidad aceptable (131,133,134). O'Brien *et al.* (2003) (134) compararon el uso de INF- α más citarabina versus imatinib 400 mg en 1106 pacientes, permitiendo el cambio de grupo de intervención inicial. A los 12 meses de tratamiento 14,3% pacientes del grupo de imatinib y 89,2% del grupo de terapia combinada descontinuaron el tratamiento inicial o cambiaron al grupo alterno, la razón más común para el cambio de intervención en los pacientes que recibieron interferón más citarabina fue la intolerancia al tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta citogenética completa (RCC) fue significativamente mayor en el grupo de imatinib que en el de INF- α más citarabina; así mismo, la respuesta molecular (reducción en transcriptores de BCR-ABL en al menos 3-log) evaluada en 370 pacientes de los 455 que lograron la RCC, fue significativamente más alta en el grupo de Imatinib que en el de terapia combinada a los 6 y 12 meses (125). Después de 60 meses de seguimiento, 69% de los pacientes del grupo de imatinib y 3% del grupo de terapia combinada continuaron con el tratamiento inicial, dado el bajo número de pacientes en el grupo de INF- α más citarabina, para este seguimiento de 5 años los autores solo reportaron los resultados de 382 pacientes que recibieron como terapia inicial imatinib 400 mg/d, encontrando un porcentaje de respuesta hematológica completa de 98% y de respuesta citogenética mayor de 92% (126). La supervivencia libre de progresión a los 18 meses fue similar en los dos brazos de intervención (122).

La supervivencia libre de evento a los 60 meses en los pacientes tratados con imatinib fue de 83%, el riesgo estimado de progresión fue significativamente más alto en los pacientes clasificados como alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal (126). Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron poco frecuentes en los pacientes que recibieron imatinib; en el grupo de terapia combinada 24,4% de los pacientes presentaron fatiga, 12,8% depresión y 8,3% dolor muscular (grados 3-4) (122). La neutropenia fue el evento hematológico grado 3-4 más frecuente en ambos grupo (122,126).

En tres estudios fase III de calidad aceptable se evaluó la eficacia y la seguridad de imatinib 800 mg/día: Cortés *et al.* (2010) (135) lo compararon con imatinib 400 mg/d en 476 pacientes, observando respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM) superiores en el grupo de imatinib 800 mg/d a los seis y doce meses, siendo estadísticamente significativas únicamente a los seis meses. Hehlmann *et al.* (2011) (136) compararon imatinib 800 mg, imatinib 400 mg más interferón- α (IFN- α), e imatinib 400 mg en 1012 pacientes, encontrando incidencias acumuladas de RCC y RMM más altas en el grupo de imatinib 800 mg/d a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses (no reportan valores de p). Thielen *et al.* (2013) (137) evaluaron imatinib 800 mg comparado

con la misma dosis más citarabina en 109 pacientes, y reportaron RCC mayor en el grupo de terapia combinada, pero con un porcentaje de RMM menor, resultados sin significancia estadística. A pesar de que los tres estudios evaluaron supervivencia global y libre de progresión en diferentes periodos de tiempo, no se encontraron diferencias entre los grupos de intervención en ninguno de estos desenlaces. Con respecto a los eventos adversos grados 3-4, se observaron frecuencias más altas en el grupo de imatinib 800 mg cuando se compara con dosis de 400 mg/d (135,136). Cuando se usan dosis de 800 mg/d con IFN- α adicional, hay mayor proporción de pacientes con eventos adversos en este grupo de intervención que en el grupo de solo imatinib 800 mg (137).

La eficacia y la seguridad del dasatinib 100 mg fue evaluada en dos ensayos clínicos aleatorizados, uno de alta calidad y otro de calidad aceptable. Los resultados de estos estudios muestran que con el dasatinib se obtienen respuestas citogenética completa y molecular mayor estadísticamente más altas que con el imatinib 400 mg/d a los 12 meses de tratamiento, así mismo en el reporte de Kartajian et al. (2012) (138) patients with newly diagnosed chronic-phase (CP, luego de 24 meses de seguimiento se observa diferencia significativa a favor del dasatinib en estos dos desenlaces.

La supervivencia global y libre de progresión evaluada al año y dos años es similar en los dos grupos de intervención, así como después de tres años de seguimiento (139). En los dos estudios se observa que el perfil de eventos adversos es similar en los dos grupos de intervención, siendo el evento hematológico grado 3-4 más frecuente, la trombocitopenia que se observa en mayor número de pacientes del grupo de dasatinib que del grupo de imatinib.

Saglio et al. (2010)(140) compararon la eficacia y la seguridad de nilotinib en dosis de 300 mg/d y 400 mg/d con imatinib 400 mg/d, como tratamiento de primera línea en 846 pacientes con LMC en fase crónica. En este ensayo clínico aleatorizado de alta calidad se observaron porcentajes más altos de respuesta citogenética completa y molecular mayor en los grupos de nilotinib que en el grupo de imatinib, resultados estadísticamente significativos después de 12 meses de tratamiento; en la evaluación de la RMM a los 36 meses también se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de la terapia con nilotinib. En el análisis en el subgrupo de pacientes de alto riesgo de acuerdo a la escala Sokal, las RCC y RMM fueron superiores en los grupos de nilotinib. La supervivencia libre de progresión a los 36 meses fue mayor en los grupos de nilotinib, siendo estadísticamente significativa esta diferencia entre el grupo nilotinib 400 mg/d e imatinib 400 mg/d; la supervivencia global a los 36 meses fue similar en los tres grupos de intervención, no obstante, cuando se especifica el análisis a la supervivencia relacionada con LMC

se observan porcentajes estadísticamente más altos en los grupos de nilotinib que en el grupo de imatinib. En cuanto a los eventos adversos, las frecuencias fueron más altas en el grupo de nilotinib 400 mg/d para la mayoría de eventos, pero los porcentajes de eventos grados 3 y 4 fueron bajos; en los otros dos grupos los perfiles de toxicidad fueron similares.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia fue clasificada de moderada calidad. Se consideró que la evidencia disponible sustenta el uso de imatinib en primera línea. Algunos miembros del panel opinaron que se deben especificar los medicamentos y dosis en las recomendaciones. Algunos miembros del panel opinaron que, dado que los inhibidores de segunda generación han mostrado una respuesta más temprana y profunda, se debería abrir la posibilidad de utilizar este tipo de medicamentos en primera línea.

<p>RECOMENDACIÓN 17.1.</p>	<p>Se recomienda que los pacientes con diagnóstico nuevo de LMC reciban tratamiento de primera línea con un inhibidor de tirosina quinasa, al encontrarse mayores tasas de respuesta citogenética completa y prolongación en la supervivencia global y libre de progresión a fase acelerada o blástica comparados con otras opciones de tratamiento.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>
<p>RECOMENDACIÓN 17.2.</p>	<p>Se recomienda el tratamiento con imatinib 400 mgs, dasatinib 100 mgs o nilotinib 300 mgs cada 12 horas, como terapia de primera línea en pacientes con LMC en fase crónica, sin que sea posible con la evidencia disponible sugerir de manera preferencial uno de ellos. El uso de inhibidores de segunda generación ha demostrado lograr respuestas moleculares más profundas y tempranas lo cual pudiera beneficiar especialmente a pacientes de alto riesgo.</p>

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	El panel de expertos sugiere que al momento de la selección del inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con LMC, considerar su perfil de toxicidad en relación con las condiciones comórbidas del paciente.
---	--

RECOMENDACIÓN 17.3.	No se recomienda el tratamiento con dosis iniciales de imatinib mayores de 400 mgs en pacientes con LMC en fase crónica, ya que las mismas se relaciona con una menor adherencia al tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de elección en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada y crisis blástica?

Resumen de la evidencia

Palandri et al. (2008 y 2009) (141, 142) estudiaron la eficacia del imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tanto en fase acelerada (FA) como en crisis blástica (CB). Los resultados son comparables con otros estudios, con 50% y 12% de respuesta hematológica (RH) y respuesta citogenética mayor (RCMa) respectivamente. Sin embargo, aunque imatinib provee control hematológico en CB con un nivel de toxicidad manejable, la tasa de recaída reportada fue alta y los desenlaces clínicos a largo plazo no fueron significativos en comparación con otros estudios de quimioterapia convencional. Los pacientes que alcanzan una respuesta hematológica completa (RHC) y una respuesta citogenética completa (RCC) se beneficiaron más de la terapia con imatinib. La supervivencia de pacientes que lograron RH y RC fue significativamente mejor que la de pacientes que no lograron estas respuestas ($p=0,0001$ y $p=0,001$ respectivamente). Los eventos adversos (EA) no hematológicos grado 3/4

incluyeron náusea, vómito, disfunción hepática, rash y retención de fluidos y edema. Los EA hematológicos fueron difíciles de diferenciar del grado de ocurrencia de eventos adversos, probablemente asociados con la fase de la enfermedad pero generalmente de grado medio, y manejables con reducciones o interrupciones temporales del medicamento. Los resultados para 111 pacientes en FA muestran de manera consistente, una notable actividad en el corto plazo, principalmente en los 3 primeros meses de tratamiento (79%). Respuestas citogenéticas, mayor y completa, fueron logradas en al menos la mitad de los pacientes, y aunque no tan tempranas como las respuestas hematológicas luego del inicio del tratamiento, se lograron en los primeros 12 meses en el 88% de los casos. La mediana de supervivencia global (SG) no fue alcanzada al momento del análisis, pero a los 7 años de seguimiento la tasa de supervivencia es cercana al 50%. La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 36,5% y la tasa de supervivencia libre de evento (SLE) de 15% a los 7 años.

En los estudios de Sawyers *et al.* (2002) (143) y Talpaz *et al.* (2002) (144) se inició con una dosis de 400mg/d y luego de conocer los resultados de un estudio de escalada de dosis, favorables para dosis mayores, se incrementó la dosis a 600mg/d. Los datos muestran que las respuestas ocurren temprano luego del inicio de la terapia con imatinib. Una dosis más alta de imatinib mostró un fuerte efecto en la RCMA. Del mismo modo la duración de las respuestas fue mayor en el grupo de dosis más altas. Los datos reportados muestran porcentajes altos de pacientes con RH sostenida por al menos 4 semanas (69%), los cuales son similares entre los grupos de diferentes dosis. Las respuestas citogenéticas también se lograron en porcentajes importantes pero son más tardías. Sin embargo, a mayor dosis se evidenció mayor porcentaje de logro de la respuesta en el mismo tiempo. La SG en pacientes sin tratamientos previos fue mayor que en pacientes previamente tratados. Pacientes con mayor RH se benefician más de la terapia con imatinib y más aún si la respuesta ocurre de manera temprana. Los hallazgos en cuanto reacciones adversas fueron comparables entre los grupos de diferentes dosis.

Un ensayo clínico fase II evaluó la adición de quimioterapia al tratamiento con imatinib en un grupo de pacientes con crisis blástica mieloide (CBM) de LMC previamente no tratados con imatinib ni otros inhibidores de tirosina quinasa (145). Daunorubicina en combinación con mesilato de imatinib a una dosis de 600mg diarios y vitarabina mostró una alta tasa de respuesta en pacientes con LMC en CBM incluyendo RHC.

El diseño del estudio permitió comparar 4 cohortes con dosis de daunorubicina diferentes, incluyendo una cohorte sin daunorubicina. Con mayores dosis diarias se lograron respuestas significativamente mejores. Una tasa de 100% de RHC fue lograda en la cohorte tratada

con daunorubicina 45mg/m²/d (la dosis más alta). Pacientes tratados con daunorubicina 30mg/m²/d y 45mg/m²/d experimentaron una SG mayor.

Cortés *et al.* (2007 y 2008) (146,147) evaluaron dasatinib a una dosis diaria de 140mg, administrados en dos tomas de 70mg cada una y presentan los resultados para puntos de corte de seguimiento de 6-8 meses y de 20 meses. Los estudios incluyeron pacientes con LMC en crisis blástica mieloide o linfoblástica y con resistencia o intolerancia a imatinib. En general se encontró que dasatinib induce respuestas hematológicas y citogenéticas en una proporción significativa de pacientes (53% y 43% respectivamente a los 8 meses, y 50% y 33% respectivamente a los 20 meses). Las tasas de respuesta hematológica fueron más altas en la cohorte de pacientes en CB mieloide mientras que las tasas de respuesta citogenética fueron más altas en la cohorte de pacientes en CB linfoblástica. RHMa a dasatinib ocurrió rápidamente y fue duradera (mediana de tiempo a la respuesta de 57 días a los 8 meses y de 64 días a los 20 meses, y la mediana de duración no había sido lograda ni a los 8 ni a los 20 meses). RCMa fue lograda en 31% y 33% de todos los pacientes a los 8 y 20 meses respectivamente. Las tasas de RHMa fueron similares en las cohortes de pacientes con y sin trasplante de células madre previo, y similares entre los grupos de pacientes con y sin mutación clonal. Solo el 4% del total de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad a los 8 meses, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses. La SLP y la SG fueron mayores en pacientes sin trasplante de células madre previo en comparación con pacientes con trasplante.

La mediana de SG fue mayor en el grupo de pacientes en CBM comparado con pacientes en CBL. El dasatinib fue en general bien tolerado con resultados similares entre el grupo de pacientes con resistencia y el grupo de pacientes con intolerancia a imatinib. A los 8 meses solo el 11% de pacientes discontinuaron el medicamento debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento. Ghilhot *et al.* (2007) (148) y Apperley *et al.* (2009) (149), evaluaron también dasatinib en pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib y diagnóstico de LMC en fase acelerada. Los autores presentan resultados para seguimientos de 8 y 14 meses (107 y 174 pacientes respectivamente). La RH global fue de 81% y 79% respectivamente, y la RHMa fue de 64% en ambos puntos de corte. La RCMa fue lograda en 39% y 33% de los pacientes respectivamente. La SLP a los 8 meses fue de 76% y a los 12 meses de 66%. La SG a los 12 meses fue de 82%. La supervivencia global fue comparable entre los grupos de resistentes e intolerantes a imatinib. La tolerancia al medicamento fue buena, con solo un 6% de abandono de terapia por toxicidad relacionada con el tratamiento, a los 8 meses.

Los eventos adversos no hematológicos evidenciados son consistentes con los estudios anteriores, siendo los desórdenes gastrointestinales los más comunes y los eventos de retención de líquidos, en su mayoría de severidad de media a moderada. Las citopenias más comunes de grado 3-4 son neutropenia y trombocitopenia.

El estudio de Strati *et al.* (2014) (150) incluyó pacientes mayores de 15 años de edad con crisis blástica linfóide que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia con el esquema Hyper-CVAD combinado con imatinib o dasatinib. El imatinib fue administrado a una dosis inicial de 400 mgs en 3 pacientes, 600 mgs en 23 pacientes y 800 mgs en 1 paciente. La dosis de inicio de dasatinib fue 50 mgs en 2 pacientes, 70 mgs en dos pacientes, 100 mgs en 9 pacientes y 140 mgs en dos pacientes. Tanto el imatinib como el dasatinib fueron administrados del día 1 al 14 del primer ciclo y de forma continua durante los ciclos siguientes a menos que se presentara toxicidad. En total 27 pacientes recibieron tratamiento con imatinib y 15 pacientes con dasatinib. El 74% de los pacientes incluidos había recibido tratamiento previo con Inhibidores de tirosina quinasa. En total, 38 pacientes correspondientes al 90% logró remisión hematológica completa, 23 (85%) en el grupo tratado con imatinib y 15 (100%) en el grupo tratado con dasatinib. La respuesta citogenética completa se presentó en 41% de los pacientes tratados con imatinib y en 87% de los pacientes del grupo de dasatinib. Dieciocho pacientes (47%) fueron llevados a trasplante alogénico en remisión hematológica completa, de los cuales 10 (37%) habían recibido tratamiento con imatinib y 8 (53%) tratamiento con dasatinib. La mediana de supervivencia fue estimada en 17 meses siendo significativamente mejor en los pacientes que fueron llevados a trasplante alogénico (mediana de 93 meses contra 9 meses del grupo no trasplantado $p = <0,001$). En un análisis multivariado, el haber recibido trasplante alogénico (odds ratio [OR] 10.1, $p=0.02$) y el tratamiento con dasatinib (OR 5.8, $p=0.02$) se asociaron de forma independiente con prolongación de la supervivencia.

De la evidencia a la recomendación

En general la evidencia fue calificada como de baja calidad. La razón por la cual fue considerada baja la calidad de la evidencia fue la inclusión de estudios de calidad no aceptable correspondiendo a ensayos clínicos fase II, no aleatorizados. Se consideró que los pacientes con LMC que evolucionen a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib tienen beneficio al recibir tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación. Se acordó que los pacientes con LMC en crisis blástica y que sean candidatos a tratamientos intensivos se benefician de tratamiento con quimioterapia combinada con un inhibidor de tirosina quinasa. La evidencia disponible muestra beneficio del uso de imatinib o dasatinib en combinación con quimioterapia, la cual debe ser con un

protocolo diseñado para LLA o LMA según sea el caso. Los miembros del panel consideraron que los pacientes con LMC en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico.

Algunos miembros del panel consideran que a pesar de que la evidencia es débil, dado el contexto local se debe recomendar realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados

RECOMENDACIÓN 18.1.	Se recomienda que los pacientes con LMC que evolucionen a fase acelerada durante el tratamiento con imatinib reciban tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 18.2.	Se recomienda el uso de imatinib o dasatinib en combinación con quimioterapia, la cual debe ser con un protocolo diseñado para LLA o LMA según sea el caso, en pacientes con LMC en crisis blástica y que sean candidatos a tratamientos intensivos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 <p>RECOMENDACIÓN 18.3.</p>	<p>Se recomienda realizar estudios de HLA* tan pronto se verifique el diagnóstico de fase acelerada o crisis blástica en pacientes adultos con LMC y remitir a valoración en centros especializados, ya que los pacientes con evolución a estas fases presentan una reducción de la supervivencia y deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Sistema de antígenos leucocitarios humanos, detectables por técnicas moleculares.
Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con LMC en fase crónica?

Resumen de la evidencia

El aumento de la dosis de imatinib fue la primera intervención disponible para los pacientes que fallaban a este medicamento. Kantarjian et al. (2009)(151) reportan la respuesta y supervivencia de una cohorte de 106 pacientes tratados en el estudio IRIS, que requirieron escalonamiento de la dosis a 600 u 800 mg/día. Las tasas de supervivencia libre de progresión y global fueron 89 y 84% respectivamente a 3 años y el 42% de ellos obtuvo respuesta citogenética. La publicación del mismo año, del grupo de MD Anderson Cancer Center mostró resultados similares, pero con mejores resultados en los pacientes escalonados en falla citogenética en comparación con los que se escalonaron por falla hematológica (52% vs. 5%). La respuesta es sostenida. El 88% de los pacientes mantienen la misma a los 2 años (152).

El uso de dasatinib 140 mg/día fue evaluado en un ensayo clínico aleatorizado (151, 153). Comparado con el uso de imatinib 800 mg, se observaron respuestas citogenética y molecular más altas después de 12 semanas de tratamiento, así mismo la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad fue mayor en este grupo de pacientes, resultados que fueron confirmados después de dos años de seguimiento (153). No se observaron eventos adversos grado 4, el perfil de toxicidad es similar en los dos grupos, a pesar de que la exposición de los pacientes que recibieron dasatinib fue mayor que los que recibieron imatinib.

Hochhaus et al. (2007 y 2008) (154, 155) evaluaron el uso de dasatinib

140 mg/día (dos dosis de 70 mg/día), en 186 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, tratados inicialmente con imatinib y que presentaban intolerancia o resistencia. Luego de seis meses de seguimiento, el 90% de los pacientes tenían respuesta hematológica completa y el 33% tenían respuesta citogenética completa. En el segundo reporte, después de una mediana de seguimiento de 15 meses, el 89,6% de los pacientes con resistencia a imatinib tuvieron respuesta hematológica completa y el 39,9% alcanzaron respuesta citogenética completa, y de los pacientes con intolerancia a imatinib, el 93,9% lograron respuesta hematológica completa y el 74,7% tuvieron respuesta citogenética completa (149).

Kantarjian et al. (2013) (156) administraron nilotinib 800 mg/día a 380 pacientes con leucemia mieloide crónica intolerantes o resistentes a imatinib. En el análisis de 280 pacientes después de seis meses de tratamiento se observó respuesta citogenética mayor en el 48% de ellos, respuesta citogenética completa en el 31% de ellos, y respuesta hematológica completa en el 74%. La supervivencia global a los 12 meses de seguimiento fue del 95%. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (29%), trombocitopenia (29%) y elevación de la lipasa (14%).

El uso de bosutinib como tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica, resistentes o intolerantes a imatinib, ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase II. En el estudio de Cortés et al. (2011) (157), el 23% de los pacientes lograron respuesta citogenética completa a las 24 semanas de tratamiento, la supervivencia global a los 24 meses fue del 92%, y la supervivencia libre de progresión fue del 79%; más del 10% de pacientes presentaron algún tipo de toxicidad hematológica grado 3 o 4, otros eventos adversos grado 3 o 4 frecuentes fueron diarrea y rash. En este estudio fue evaluada la calidad de vida utilizando las escalas FACT general, FACT-Leu y FACT-Trial Outcome Index, diferenciando entre los pacientes con intolerancia al imatinib y aquellos con resistencia; los resultados muestran que no hay cambio significativo en los dominios de bienestar social/familiar y bienestar funcional, mientras que en el dominio de bienestar emocional se observó cambio estadístico y clínicamente significativo en el grupo de intolerancia, en las semanas 36, 48 y 96 (158).

De la evidencia a la recomendación

La evidencia fue calificada como de baja calidad por la inclusión de estudios de calidad no aceptable correspondientes a ensayos clínicos fase II no aleatorizados. Se resaltó el hecho de que la evidencia es limitada. Los miembros del panel proponen emitir recomendaciones basadas en la experiencia de los expertos. Las recomendaciones son

registradas en la presentación. Un miembro del panel propone emitir una recomendación frente a la evaluación que requiere un paciente en progresión y el tratamiento de pacientes en progresión con mutaciones no sensibles a ITK.

Aunque la calidad de la evidencia es débil, los resultados de los estudios incluidos muestran que los pacientes pueden experimentar respuesta hematológica y citogenética prolongada con el uso de inhibidores de segunda generación o con el cambio de inhibidor en los casos que iniciaron con otra terapia, lo cual hace que la recomendación tenga fuerza a favor.

 <p>RECOMENDACIÓN 19.1.</p>	<p>Se recomienda que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con imatinib sean cambiados a un inhibidor de segunda generación (nilotinib; dasatinib; ponatinib) si presentan falla* o intolerancia al tratamiento.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

* Ver Tabla 3. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla: European LeukemiaNet.

 <p>RECOMENDACIÓN 19.2.</p>	<p>Se recomienda que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con nilotinib o dasatinib sean cambiados al inhibidor que no hayan recibido.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	


PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

El panel de expertos sugiere que el inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de segunda línea en pacientes con LMC, sea seleccionado según el perfil de toxicidad y las comorbilidades del paciente.


PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

El panel de expertos sugiere verificar la adherencia y realizar análisis de mutaciones en pacientes adultos con LMC que presentan falla del tratamiento.

Tópico 6. Ajustes al tratamiento indicados para el manejo de la toxicidad y la intolerancia asociada al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con LMC

Los inhibidores de tirosina quinasa tienen patrones de toxicidad diferentes que deben ser considerados al momento de escoger el medicamento que iniciara cada paciente. Se pueden dividir los efectos adversos en 3 categorías (159).

- Eventos mayores grado 3-4 que usualmente ocurren temprano: son manejables y suelen mejorar con la suspensión temporal, o reducciones de dosis. Estos pueden terminar en la suspensión permanente del medicamento en aproximadamente 10% de los pacientes.
- Eventos menores grado 1-2, que suelen iniciar temprano y permanecer en el tiempo: volviéndose crónicos y afectando la calidad de vida, por tanto la adherencia al tratamiento, lo cual puede llevar a falla al tratamiento. Se debe considerar incluso el cambio de inhibidor si el efecto interfiere con la adherencia ya que hay diferencias en frecuencia y severidad entre un inhibidor y otro.
- Eventos tardíos: pueden afectar el sistema cardiovascular, el corazón, los grandes vasos el sistema respiratorio, el hígado, el páncreas, el sistema inmune y el metabolismo de calcio, lípidos y glucosa.

La mayoría de las recomendaciones de la toxicidad relacionada con inhibidores de tirosina quinasa provienen de las guías de manejo de toxicidad de los estudios clínicos de aprobación de los productos, que se han ajustado con la experiencia clínica en el tiempo.

6. Manejo de la toxicidad por imatinib

Toxicidad hematológica

- Las toxicidades leves (grado 1-2) no requieren suspensión. Para pacientes con toxicidades mayores (grado 3-4), se prefieren periodos de interrupción a disminuciones de la dosis. El objetivo debe ser lograr que los pacientes reciban la dosis óptima el mayor tiempo posible.
- Para pacientes en fase crónica:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000: suspender imatinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.500, y/o, plaquetas >75.000, reiniciar la misma dosis de 400 mg.
 - Si hay recurrencia con un recuento de neutrófilos menor de 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000, o la recuperación toma más de 4 semanas: suspender imatinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.500, y/o, plaquetas >75.000, reiniciar a una dosis inferior 300mg.
- Para pacientes en fase acelerada:
 - La citopenia puede estar relacionada con la enfermedad, se toleraran recuentos inferiores de neutrofilos (menores de 500) y plaquetas (menores de 10.000) (160).
- Los pacientes con neutropenias recurrentes pueden recibir simultáneamente al imatinib factores estimulantes de colonias (161).
- No se recomienda el uso de dosis inferiores a 300 mg/día

Toxicidad no hematológica

- Bilirrubinas >3 veces el valor superior normal (VSN) o transaminasas >5 veces VSN: suspender imatinib y vigilar semanalmente, reiniciar cuando bilirrubinas sean menores de 1,5 VSN y/o transaminasas menores de 2,5 VSN. Reiniciar a la dosis inferior de imatinib (400 mg a 300 mg, 600 mg a 400 mg, o 800 mg a 600 mg).
- Alteración moderada de la función renal (depuración creatinina 20-40 mL/min): deben recibir 50% de la dosis anterior. Se puede aumentar según la tolerancia a dosis superiores. No se recomiendan dosis mayores de 400mg.

- Alteración leve de la función renal (depuración creatinina 40-59mL/min): no se recomiendan dosis superiores a 600 mg/día. Debe ser usado con precaución en pacientes con disfunción renal severa.
- Los edemas pueden ser manejados con dosis bajas de diuréticos de ASA.
- Los calambres usualmente responden bien al uso de calcio y/o magnesio oral, agua tónica, y mantener una hidratación vigorosa.
- Los síntomas gastrointestinales como la diarrea pueden ser tratados con antidiarreicos después de haber descartado una infección asociada. Malestar gastrointestinal se debe recomendar tomar el medicamento con una comida y mucha agua.
- Rash cutáneo: corticoides tópicos, si no hay respuesta o la extensión es amplia y severa se puede considerar suspensión temporal y/o disminución de la dosis. En casos recurrentes se puede requerir discontinuar el tratamiento (162).

6.1. Manejo de la toxicidad por nilotinib

- El nilotinib prolonga el QT por lo tanto se debe vigilar antes de iniciar y durante el tratamiento los niveles séricos de potasio y magnesio, para corregir deficiencias.
- EKG debe tomarse al inicio y 7 días después.
- Evitar administración simultánea de medicamentos que prolongan el QT.
- Se debe recomendar no ingerir alimentos 2 horas antes y una hora después del medicamento.

Toxicidad hematológica

- Toxicidades leves no requieren suspensión.
- RAN menor a 1.000, y/o, plaquetas menores de 50.000: suspender nilotinib, realizar hemograma semanal, hasta RAN >1.000, y/o, plaquetas >50.000, reiniciar la misma dosis. Si hay recurrencia o los recuentos permanecen bajos por más de 2 semanas, se recomienda reducir la dosis a 400mg/día.
- Los pacientes con neutropenias recurrentes pueden recibir simultáneamente al nilotinib factores estimulantes de colonias (162).

- No se recomienda el uso de dosis inferiores a 300 mg/día.

Toxicidad no hematológica

- Elevación de lipasa, amilasas, bilirrubinas o transaminasas >grado 3: suspender nilotinib y realizar estudios semanales. Reiniciar a 400mg/día si se resuelve la toxicidad.
- Considerar otra terapia en pacientes con falla hepática.
- Prolongación del intervalo QTc mayor de 480 msec
 - Suspender nilotinib.
 - Revisar potasio y magnesio, si hay alteración corregir con suplementos.
 - Revisar medicación concomitante que produzca prolongación del QT.
 - Reiniciar a las dos semanas a la misma dosis si QT menor de 450 mseg y QT 20 mseg del nivel basal.

Eventos vasculares: se ha reportado una frecuencia de eventos vasculares aproximadamente en un 11% de los pacientes, la mayoría de ellos enfermedad arterial periférica oclusiva, infartos, arritmias, ACV isquémico (157). En el último corte a mayo de 2013 del estudio ENESTnd se observaron 11 y 21 eventos de enfermedad isquémica cardiaca en los brazos de 300mg cada 12 horas y 400 mg cada 12 horas, respectivamente, 4 y 8 ACV isquémicos, 4 y 6 enfermedad arterial periférica. El 85% de los pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo cardiovascular y no tenían manejo óptimo para hiperglicemia e hipercolesterolemia (158).

Se recomienda evaluar antes del inicio del medicamento la historia del paciente para factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP), que deben ser controlados en forma óptima antes y durante el tratamiento con nilotinib. Estas medidas incluirán medición de glicemia, perfil lipídico, control del peso, estimular el abandono del hábito de fumar, fomentar el ejercicio, valoración y manejo farmacológico por endocrinología en caso de ser necesario. Si se confirma EAOP el nilotinib debe ser discontinuado de forma permanente.

Rash: se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.

6.2. Manejo toxicidad por dasatinib

Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica es más frecuente en pacientes con fases más avanzadas de la enfermedad por lo cual el objetivo para el manejo de la toxicidad en aquellos tratados con dasatinib debe ser orientado a suspensiones temporales y no ha disminución en forma permanente de la dosis del medicamento ya que este abordaje aumenta el riesgo de progresión.

Fase crónica

- RAN $<0.5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$, se recomienda suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ o plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, a la misma dosis si la resolución tomó menos de 7 días.
- Plaquetas $<25 \times 10^9/L$ o recurrencia de RAN $<0.5 \times 10^9/L$ con recuperación en más de 7 días, se recomienda suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ o plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, a la dosis de 70mg/día.
- Para un tercer episodio se recomienda reducir la dosis a 50mg/día (pacientes recién diagnosticados), o suspender en forma definitiva (para pacientes resistentes o intolerantes a terapia previa con imatinib o nilotinib).

Fase acelerada o blástica

- RAN $<0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<10 \times 10^9/L$: las citopenias pueden ser relacionadas con la enfermedad. Si las citopenias no están relacionadas con la enfermedad, suspender dasatinib y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, a la misma dosis.
- Si hay recurrencia, suspender y reiniciar cuando RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$, a la dosis a 100 mg/día.
- Para un tercer episodio se recomienda, reducir la dosis a 70 mg/día.
- Si se confirma que las citopenias son secundarias a la enfermedad, se puede considerar aumento de la dosis a 170 mg/día (163).

Se puede considerar el uso de factores estimulantes de colonias en combinación con dasatinib en pacientes con neutropenia resistente (164).

Toxicidad no hematológica

- Hipertensión pulmonar: se ha descrito en 4% de pacientes, en la mayoría de ellos reversible con la suspensión del medicamento. Esta se puede presentar en cualquier momento desde el inicio. Se recomienda vigilar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar antes y durante el tratamiento con dasatinib. Si se confirma HTP debe ser suspendido el dasatinib en forma permanente.
- Derrame pleural: ha sido un evento ampliamente descrito con el dasatinib, el mecanismo de acción no es claro pero parece estar relacionado con una inhibición menos selectiva y más potente de tirosina-quinasas a nivel pleural. Se estima una frecuencia de 25% (153). Es más frecuente en paciente en fase avanzada de la enfermedad (29% en FC, 50% en FA, 33% en CB). Los factores asociados con el desarrollo de esta toxicidad son: historia de falla cardiaca, hipertensión y el uso de dosis dos veces al día. En los pacientes en riesgo que desarrollan edemas, disnea o dolor pleurítico deben realizarse radiografías de tórax para detectar derrame pleural. No se recomienda hacer radiografía en forma rutinaria en pacientes asintomáticos. Se recomienda uso de diuréticos, considerar curso corto de corticoides (prednisona 20 mg/día por 3 días), para eventos grado 3-4 suspender y reiniciar a la dosis inferior. Solo una minoría de los pacientes pueden requerir toracentesis (165).
- Edemas, ascitis y derrame pericárdico: se recomienda uso de diuréticos, manejo de soporte. Para eventos G3-4 suspender temporalmente y reiniciar a dosis inferior.
- Alteraciones gastrointestinales: se recomienda tomar el medicamento con abundante agua y con las comidas.
- Rash: se sugiere uso de corticoides tópicos o sistémicos a dosis bajas, lociones humectantes. Para eventos adversos grado 3-4 se sugiere suspensión temporal y reinicio cuando se resuelva la toxicidad. Para eventos reincidentes se puede considerar suspensión permanente.
- Eventos vasculares: son menos frecuentes que con nilotinib con una frecuencia estimada de 2% sin embargo también en estos pacientes se recomienda vigilar los factores de riesgo cardiovascular.
- Sangrado: a diferencia del imatinib y el nilotinib el dasatinib aumenta el riesgo de sangrado independiente de la presencia de trombocitopenia. En pacientes en fase crónica la frecuencia de complicaciones hemorrágicas grado 3-4 es baja, 2%, pero en pacientes en fase acelerada es considerablemente mayor (alrededor del 10%). El sangrado gastrointestinal es el más frecuente. Se recomienda evitar el uso de antiagregantes y anticoagulantes durante el tratamiento con

dasatinib, particularmente en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal, reflujo gastroesofágico o úlcera péptica (162).



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Los inhibidores de tirosina quinasa tienen patrones de toxicidad diferentes que deben ser considerados al momento de escoger el medicamento y durante el seguimiento.
- La toxicidad hematológica requiere ajustes dinámicos de la dosis siguiendo pautas establecidas en los ensayos clínicos de cada uno de los medicamentos.
- La toxicidad no hematológica de cada medicamento es variable y debe reconocerse y tratarse de acuerdo con las recomendaciones especificadas para cada tipo de alteración. Deben discutirse los potenciales efectos adversos a corto y largo plazo con los pacientes para facilitar su reconocimiento y mejorar la adherencia.

Pregunta 20. ¿Cuáles son las pruebas para el seguimiento y los tiempos óptimos de realización de las mismas, en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa?

Resumen de la evidencia

Un estudio (162) con nivel de evidencia aceptable, evaluó la asociación entre respuesta molecular y supervivencia global. Hanfstein et al. (2012) (166) determinaron la respuesta molecular a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento, determinando el nivel de expresión de BCR-ABL y ABL total por RT-PCR a partir de muestras de sangre periférica. Los resultados sugieren asociación entre la respuesta molecular a los 3 y 6 meses, y la supervivencia global. Con base en estos resultados, los autores recomiendan hacer un cambio en el tratamiento a los pacientes de alto riesgo a los 3 meses, usando como punto de corte el nivel de expresión BCR – ABL > 10% del nivel de base. El estudio de Marin et al. (2012) (167), calificado con un nivel de evidencia aceptable, presentó los resultados del análisis de 282 pacientes con LMC en fase crónica, quienes recibieron tratamiento con imatinib 400 mgs al día como terapia de primera línea. Los niveles del transcritto BCR-ABL1 a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento predijeron significativamente tanto la OS, PFS y EFS como las probabilidades de lograr CCyR, MMR y CMR. Los pacientes con niveles de transcritto por debajo de 9,84% a los 3 meses, tuvieron una supervivencia global a 8 años significativamente mejor que los pacientes con valores superiores (93,3% vs. 56,9%; P<.001). Los puntos de corte identificados para OS a los 3 meses, 6 meses y 12 meses fueron 9,84%, 1,67% y 0,53%. Los pacientes fueron clasificados como

de alto o bajo riesgo de acuerdo a los niveles de transcrito a los 3 meses, 6 meses y 12 meses y las variables resultantes incorporadas a un modelo de regresión de Cox que incluía adicionalmente las variables pre-tratamiento apropiadas. El nivel del transcrito a los 3 meses (mayor o menor de 9,84%) fue el único predictor independiente de la OS (riesgo relativo [RR], 7,33; $P < 0,001$), PFS (RR, 7,16; $P < 0,001$), EFS (RR, 9,71; $P < 0,001$) y CcyR continua (RR, 0,431; $P < 0,001$), lo cual indica que la medición a los tres meses es la más informativa. De acuerdo con los autores una medición de los niveles del transcrito BCR-ABL1 a los 3 meses es la forma más precisa de identificar aquellos pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib con un pobre pronóstico y puede permitir una intervención temprana.

Dos estudios, uno con nivel de evidencia aceptable (166) y otro con nivel de evidencia no aceptable (168), evaluaron la asociación entre respuesta molecular y supervivencia libre de progresión. En el estudio de Hanfstein *et al.* (2012) (166), la respuesta molecular fue determinada a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento, mediante expresión de BCR-ABL y ABL por RT – PCR a partir de muestras de sangre periférica. Los resultados de este estudio sugieren asociación entre la respuesta molecular a los 3 y 6 meses, y la supervivencia libre de progresión. En el estudio de Wang *et al.* (2003) (168), la respuesta molecular fue determinada al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento, mediante expresión de BCR-ABL por RT – PCR cuantitativa (QRT – PCR). Los resultados de este estudio sugieren que existe una asociación entre la razón BCR-ABL/ABL al mes y a los 3 meses con la supervivencia libre de progresión, utilizando como punto de corte al mes un nivel de BCR – ABL $< 50\%$ y a los 3 meses de $< 10\%$, del nivel de base.

Dos estudios, uno con nivel de evidencia alta calidad (164) y otro con nivel de evidencia aceptable (169), evaluaron la asociación entre respuesta molecular y supervivencia libre de progresión en pacientes que han alcanzado respuesta citogenética completa (RCC). En el estudio de Press *et al.* (2006) (164), la respuesta molecular fue determinada en intervalos regulares con una mediana de 3,2 meses, mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica y médula ósea. Los resultados de este estudio mostraron una asociación entre una disminución del nivel de BCR – ABL ≥ 2 log a partir del nivel de base, en el momento de la primera RCC, y la supervivencia libre de progresión. Durante el seguimiento, los resultados mostraron asociación de la respuesta molecular mayor (RMM) y la supervivencia libre de progresión, con un HR de 3,8 (95% CI, 0,92-16; $p = 0,049$) cuando se comparó la RMM con la disminución del nivel de BCR – ABL ≥ 2 y < 3 log a partir del nivel de base; y un HR de 10 (95% CI, 3,8-28; $p < 0,001$) cuando se comparó la RMM con la disminución del nivel de BCR – ABL < 2 log a partir del nivel de base. El HR de

supervivencia libre de progresión de alcanzar RMM en comparación con no alcanzarla, fue de 8,1 (95% CI, 3,1-22; $p < 0,001$). En el estudio de Furukawa *et al.* (2011) (169), la respuesta molecular fue determinada mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica, en intervalos de tiempo no especificados. La respuesta citogenética fue determinada a través de la técnica I – FISH a partir de muestras de sangre periférica y fue expresada por una estimación de correspondencia de respuesta citogenética completa (RCCe), con la RCC medida por técnica estándar. Los resultados sugieren asociación entre alcanzar respuesta molecular mayor (RMM) en algún momento durante el seguimiento, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE), en pacientes que han alcanzado RCCe.

Un estudio con nivel de evidencia no aceptable (170) evaluó la asociación entre la respuesta molecular y el riesgo de recaída, en pacientes que han alcanzado respuesta citogenética mayor (RCM). La respuesta molecular fue determinada mediante expresión de BCR-ABL por QRT – PCR a partir de muestras de sangre periférica y médula ósea, en intervalos de tiempo no especificados. Los resultados sugieren que en este grupo de pacientes, niveles de enfermedad residual con razón BCR-ABL/ABL $< 0,1\%$, están asociados con remisión continua. Con base en los resultados de estos estudios, los autores sugieren que el seguimiento a los 3 meses después de iniciado el tratamiento, mediante medición del nivel de BCR – ABL, puede ser clínicamente útil, y proponen un cambio en el tratamiento a los pacientes de alto riesgo a los 3 meses, usando como punto de corte el nivel de expresión BCR – ABL $> 10\%$ del nivel de base.

Tres estudios con nivel de evidencia no aceptable (164,168,169) evaluaron la asociación entre respuesta molecular y respuesta citogenética. La respuesta molecular fue determinada mediante el nivel de transcripción de BCR-ABL por QRT – PCR. El estudio de Merx *et al.* (2002) (171) evaluó la asociación entre la respuesta molecular al mes, 3 y 6 meses, y la respuesta citogenética a los 6 meses.

Los resultados sugieren que la respuesta molecular completa (RMC) a los 2 y 3 meses puede predecir la posterior respuesta citogenética. El estudio de Martinelli 2006 (169) evaluó la asociación entre la respuesta molecular a los 3, 6, 9, 12 y 18 – 24 meses, y la respuesta citogenética. Los resultados sugieren que la medición de niveles de transcripción de BCR – ABL mediante RT – PCR, en médula ósea o sangre periférica, a los 3 meses, puede predecir la respuesta citogenética completa (RCC) y su estabilidad. El estudio de Wang *et al.* (2003) (168) evaluó la asociación entre la respuesta molecular al mes y a los 3 meses, y la respuesta citogenética a los 6 meses. Los resultados sugieren que existe una asociación de la razón BCR-ABL/ABL al mes, usando un punto de corte de $< 50\%$ del nivel de base, y a los 3 meses, usando un punto

de corte de < 10% del nivel de base, con la respuesta citogenética a los 6 meses. Con base en estos resultados, los autores sugieren que la determinación de los niveles de transcripción de BCR – ABL a los 3 meses, puede ser un predictor clínicamente útil para identificar pacientes destinados a una respuesta pobre al tratamiento, y de esta forma puede ayudar a optimizar el control y el tratamiento.

Dos estudios, uno con nivel de evidencia aceptable (169) y otro con nivel de evidencia no aceptable (172), evaluaron la asociación entre respuesta citogenética y supervivencia global; así como la asociación entre respuesta citogenética y supervivencia libre de progresión.

En el primer estudio (169), se determinó la respuesta citogenética mediante la técnica I – FISH a partir de muestras de sangre periférica y fue expresada por una estimación de correspondencia de respuesta citogenética completa (RCCe), con la RCC medida por técnica estándar. Los resultados mostraron que los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor supervivencia global a 5 años, 100 vs. 69,4% (95% CI, 50,3–88,6) $p < 0,001$. Los pacientes que alcanzaron RCCe en comparación con los que no, tuvieron mayor supervivencia libre de progresión, 97,9% (95% CI, 95,1–100) vs. 65,1% (95% CI, 45,1–85,1) $p < 0,001$. En el segundo estudio (172), se determinó la respuesta citogenética mediante técnica estándar a partir de muestras de médula ósea. Los resultados no mostraron diferencia significativa en términos de supervivencia global entre pacientes con respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (97% vs. 92%; $p = 0,122$). En este estudio se observó una diferencia significativa en términos de progresión, entre pacientes con respuesta citogenética mayor, en comparación con los demás (4% vs. 13%; $p = 0,037$). Los resultados de la evaluación de supervivencia global son contradictorios, no obstante, la evidencia de mejor calidad sugiere que existe una asociación entre la RCCe y este desenlace. Los resultados de la evaluación de la supervivencia libre de progresión sugieren una asociación entre la respuesta citogenética y este desenlace. Las definiciones de respuesta propuestas por el European LeukemiaNet se presentan a continuación a manera de información complementaria a los estudios incluidos.

Tabla 5. Definiciones de respuesta óptima, alerta y falla

	Optima	Alerta	Falla
Basal	NA	Alto riesgo o presencia de anomalías citogenéticas clonales en la clona Ph+, de ruta mayor	NA

A los 3 meses	BCR-ABL1 \leq 10% y/o Ph+ \leq 35%	BCR-ABL1 > 10% y/o Ph+ 36% - 95%	No respuesta hematológica completa o Ph+ > 95%
A los 6 meses	BCR-ABL1 \leq 1% y/o Ph+ 0	BCR-ABL1 1 a 10% y/o Ph+ 1% - 35%	BCR-ABL1 1 > 10% y/o Ph+ > 35%
A los 12 meses	BCR-ABL1 \leq 0,1%	BCR-ABL1 > 0,1% a 1%	BCR-ABL1 > 1% o Ph+ > 0
Desde entonces y en cualquier momento	BCR-ABL1 \leq 0,1%	Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph - (-7 o 7q-)	Pérdida de respuesta hematológica completa; Pérdida de CCyR; Pérdida confirmada de respuesta molecular mayor; Mutaciones, Anormalidades citogenéticas clonales en la clona Ph +

Modificado de: Bacarani et al. (2013) (173)

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel observan que la recomendación debe ser incluyente con las tecnologías disponibles en el contexto a pesar de la evidencia aportada por la literatura. Se resalta que la evidencia muestra la asociación entre la respuesta molecular a los 3 meses y la supervivencia, por lo cual se recomienda realizar cuando esto sea posible.

RECOMENDACIÓN 20.1.	Se recomienda la utilización de la citogenética al momento del diagnóstico y para el seguimiento a los 6 y 12 meses o hasta lograr respuesta citogenética completa en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

<p>RECOMENDACIÓN 20.2.</p>	<p>Se recomienda la utilización de la prueba de PCR cuantitativa en tiempo real validada para uso como herramienta de diagnóstico in vitro y estandarizada, a intervalos de 3 meses desde el momento del diagnóstico y durante todo el periodo de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>
<p>RECOMENDACIÓN 20.3.</p>	<p>Se sugiere que los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina quinasa que presenten pérdida de la respuesta molecular mayor, sean objeto de una nueva prueba a las 4 semanas y en los casos en que la misma sea verificada se sugiere realizar estudio citogenético en médula ósea para descartar evolución clonal.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p></p>
<p> PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>El panel recomienda realizar estudio citogenético en médula ósea en todos los casos a los pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa con pérdida de la respuesta hematológica o evolución a fase acelerada o crisis blástica para determinar la presencia de evolución clonal.</p>

Pregunta 21. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante en pacientes con LMC?

Los inhibidores de tirosina quinasa se han convertido en el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica; sin embargo se sigue considerando el trasplante alogénico como la única terapia potencialmente curativa, ya que hasta el momento solo el 50% de los pacientes incluidos en estudios de discontinuación permanecen en remisión molecular libres de tratamiento, y por el momento no es posible recomendar una estrategia de discontinuación fuera del contexto de estudios clínicos.

En contraparte, la mortalidad y la morbilidad relacionada con el procedimiento sigue siendo la mayor barrera para el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH). En estudios recientes la mortalidad relacionada con el trasplante ha mejorado significativamente de la mano con nuevas técnicas de tipificación HLA y de soporte, sin embargo la supervivencia global en pacientes trasplantados en fases avanzadas de la enfermedad pueden ser tan bajas como del 59%, y la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped crónica tan alta como del 46% (174).

Además en pacientes de mayores de 60 años, quienes representan la mayoría de los pacientes con LMC, la supervivencia global puede ser tan baja como 36%, aun utilizando protocolos de intensidad reducida (175).

Solo un estudio aleatorizado, publicado por Hehlmann *et al.* (176), compara el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico con el tratamiento con el mejor medicamento disponible, que al momento del estudio fue interferón (INF) combinado con hidroxiurea. De la totalidad de los pacientes valorados para elegibilidad (n=682), 621 pacientes fueron estratificados de acuerdo a la elegibilidad para TCMH, de los cuales 354 fueron aleatorizados genéticamente de acuerdo a la disponibilidad de un donante relacionado. Los desenlaces de interés se analizan para la comparación de dos grupos, el grupo tratado con TCMH (n=135) y el grupo tratado con el mejor medicamento disponible (n=219). Aunque se presentan resultados para un tercer grupo (no elegibles para trasplante) con el objetivo de comparar con datos de otros estudios, no se tienen en cuenta en este resumen de evidencia, dado a que estos no corresponden a la pregunta de investigación en cuestión.

La supervivencia fue mejor para el grupo tratado con el mejor medicamento disponible, tanto para el tiempo desde que las curvas convergen hasta los 8 años (p=0,041) como para la observación completa a los 11 años (p=0,049), con una diferencia más marcada a los 3 años después del diagnóstico. Las diferencias fueron más pronunciadas en los pacientes

con características de bajo riesgo al diagnóstico tanto para el tiempo desde que las curvas convergen hasta los 8 años ($p=0,027$) como para la observación completa a los 11 años ($p=0,032$) con el mismo patrón de convergencia. No se encontraron diferencias entre riesgo intermedio y alto de pacientes con o sin donante emparentado. Al tiempo de evaluación, 55% de los 135 pacientes con donante emparentado y 60% de los 219 pacientes sin donante emparentado (incluyendo 67 pacientes en fase crónica que recibieron trasplante de donante no emparentado) aún estaban vivos.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al puntaje de pronóstico al momento del diagnóstico (bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio). Los pacientes de riesgo alto e intermedio fueron agrupados debido a que la curva de supervivencia fue similar en ambos grupos en este estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes de bajo riesgo para la totalidad del período ($p=0,032$) y para el tiempo hasta la convergencia de las curvas, con un primer punto de corte a los 8 años ($p=0,027$). Las proporciones significativamente más altas de remisión citogenética completa (91% vs. 48%, $p=0,002$) y de respuesta molecular mayor (81% vs. 45%, $p=0,001$) se encontraron en el grupo de TCMH, indicando mayores niveles de enfermedad residual en el grupo que recibió el tratamiento con medicamento.

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa llevó a un dramático cambio en los patrones de remisión a trasplante, con una disminución muy significativa de los pacientes llevados a trasplante en primera remisión completa, sin embargo son precisamente estos pacientes quienes obtienen mejores resultados con TAPH, alcanzando supervivencias hasta del 81% a 5 años (177).

La mutación T315i confiere resistencia a todos los Inhibidores de tirosina quinasa disponibles en el país actualmente, y se asocian con mal pronóstico; únicamente el ponatinib, logra tasas de respuesta citogenéticas y moleculares significativas en este grupo de pacientes (178). El trasplante alogénico es una opción de tratamiento con tasas de supervivencia global y libre de enfermedad significativa en este escenario, especialmente en fases tempranas de la enfermedad. En el estudio de Nicolini *et al.*, 64 pacientes con mutación T315i llevados a trasplante alogénico, lograron tasas de supervivencia global a 24 meses de 59% y 67%, para aquellos en fase crónica y acelerada respectivamente, en comparación con 30% para los pacientes en crisis blástica (179).

El uso de índices de riesgo para trasplante permite definir la probabilidad de mortalidad relacionada con el procedimiento y la supervivencia global en paciente con leucemia mielóide crónica. En la publicación de 1998, el Grupo Europeo para el trasplante de médula ósea y sangre

periférica (EBMT), describe un índice pronóstico sencillo que está basado en factores clínicos: la compatibilidad HLA; el estado de la enfermedad al momento del trasplante; la edad y el género del donante y receptor, y el tiempo del diagnóstico al trasplante (180).

Este estudio inicial, publicado en la era previa al uso de inhibidores de tirosina quinasa, fue posteriormente validado en forma independiente y sigue siendo útil independiente del tratamiento previo (181,182), aun cuando se usan inhibidores de tirosina quinasa en primera línea de tratamiento.

La combinación del índice EBMT con otros factores pre-trasplante como la seropositividad para CMV, el índice de Karnofsky y el grado de disparidad HLA para donantes no familiares; pueden ayudar aún más a predecir la supervivencia global después de un trasplante alogénico, y por lo tanto se pueden convertir en herramientas adicionales para tomar una decisión sobre el momento adecuado de llevar un paciente a trasplante alogénico(183).

No hay hasta el momento una forma de identificar un subgrupo de pacientes recién diagnosticados en fase crónica que se beneficien de trasplante en primera línea. Con el uso masivo de inhibidores de tirosina quinasa en primera línea estudios prospectivos que comparen trasplante e imatinib en este escenario serán cada vez más difíciles de realizar. Ya que la progresión a fase acelerada o blástica, tiene un muy significativo impacto negativo para el tratamiento con trasplante, una detección temprana de recaída en los pacientes tratados con inhibidores de tirosina quinasa es de vital importancia.



**PUNTO DE
BUENA
PRÁCTICA**

- Para todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica reciente los inhibidores de tirosina quinasa son el tratamiento de primera línea. Sin embargo en los pacientes que no logran las siguientes metas de tratamiento, el trasplante debe ser considerado como una opción:
 1. A los 3 meses respuesta hematológica completa o respuesta citogenética menor (Ph(+)) menos de 95%.
 2. A los 6 meses respuesta citogenética parcial (Ph(+)) menor de 35% o PCR para BCR-ABL menor o igual a 10%.
 3. A los 12 meses respuesta citogenética completa o PCR para BCR-ABL menor o igual a 1%.
 4. Los pacientes en quienes se detecte la mutación T315i deben ser considerados candidatos a trasplante de forma temprana
- Las decisiones se deben tomar en conjunto con el paciente, individualizando cada caso e incluyendo en el análisis el índice pronóstico de EBMT y otros factores de riesgo pre-trasplante.
- En el momento del cambio a un medicamento de segunda línea se debe iniciar la búsqueda de un donante.

7. Implementación

Para lograr el objetivo de una GPC no basta con que se haya desarrollado en forma válida y se debe buscar la implementación de las recomendaciones basadas en evidencia. No obstante, es conocido que existe una brecha entre el desarrollo de la misma y su implementación en la práctica y en los contextos locales. De igual manera, se han definido múltiples estrategias para conseguir esa implementación de las recomendaciones planteadas o para reducir las barreras potenciales.

La implementación de una guía forma parte de un proceso complejo que “pretende interrelacionar el conocimiento con la práctica clínica mediante el uso de determinadas estrategias de comunicación efectiva y procesos tendientes a identificar y superar las posibles barreras del entorno local/ nacional/ internacional en distintos niveles de decisión, el principal propósito es poner en marcha las recomendaciones que propone la GPC”.

El capítulo de implementación está conformado por un glosario de algunos términos clave, que podrían ser dirigidos a médicos generales o a no especialistas en hematología, para facilitar la comprensión de las recomendaciones trazadoras. Se relatan algunos antecedentes generales, se define el objetivo y el alcance de la implementación, para luego definir los principales actores que participan en dicha implementación, así como sus competencias específicas. Se habla del proceso de priorización de recomendaciones trazadoras, la identificación y análisis de barreras potenciales, se proponen las estrategias que podrían reducir la brecha, para finalmente, establecer cómo se podría realizar el monitoreo y medición del proceso de implementación.

Fueron definidas diez recomendaciones trazadoras que comprenden puntos específicos de las recomendaciones para cada una de las tres patologías (LLA, LMA y LMC) (Tabla 6). Una vez seleccionadas las recomendaciones trazadoras con el fin de identificar posibles barreras para su implementación se aplicó el instrumento GLIA Guide Line Implementability Appraisal v. 2.0 teniendo en cuenta los 8 dominios establecidos y seguido a la aplicación de las 9 preguntas globales. Se realizó entonces un análisis de barreras de implementación y posteriormente se diseñó un plan global de implementación. Posteriormente se generaron unos indicadores de calidad en salud que permiten medir, comparar y mejorar la atención de los pacientes y son importantes en el desarrollo de las GPC porque pueden apoyar los procesos de implementación, evaluación de adherencia a recomendaciones y medición de impacto de la misma guía. El uso de estos indicadores permitirá la comparación con los estándares específicos de cada organización e identifican áreas de mejoramiento.

Tabla 6. Recomendaciones trazadoras

RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	PODER
Leucemia: Linfoblástica	
<p>2.1. Se sugiere el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica* para el tratamiento de pacientes jóvenes (18 a 21 años) con diagnóstico confirmado de LLA con el fin de mejorar las tasas de remisión completa y la supervivencia global y libre de evento.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Débil</p>

<p>4.1. Se sugiere el uso de trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa, de acuerdo al balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual. El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA en primera remisión completa es la estrategia pos-remisión que ha mostrado mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Débil.</p>
<p>6.1. Se recomienda que los pacientes con EMR positiva, detectada por un método con una sensibilidad mínima de 10⁻⁴ luego de haber logrado remisión completa con quimioterapia, sean considerados candidatos para recibir intensificación del tratamiento, en particular trasplante alogénico. La persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes adultos con LLA que logran remisión morfológica con quimioterapia, identifica un subgrupo de pacientes con una menor supervivencia global y libre de evento.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Fuerte.</p>
<p>6.2. Se sugiere contar con un método de detección de EMR suficientemente sensible (como citometría de flujo o detección de rearrreglos del IGH/TCR) y que haya sido validado en la población de pacientes adultos con LLA en la que se planteen hacer modificaciones al tratamiento basadas en los resultados.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Débil.</p>
<p>RECOMENDACIÓN PRIORIZADA</p>	<p>PODER</p>
<p>Leucemia: Mieloide Aguda</p>	
<p>9.2. Se sugiere considerar la adición de cladribine a la quimioterapia de inducción 7x3 en pacientes menores de 60 años con LMA no promielocítica porque ha demostrado mayores tasas de respuesta completa y mejoría en la supervivencia global.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Débil.</p>

<p>10.1. Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto por mejorar la supervivencia global y libre de recurrencia.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Fuerte.</p>
<p>10.2. Se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA no promielocítica con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Débil.</p>
<p>Mileloide Crónica</p>	
<p>18.3. Se recomienda realizar estudios de HLA* tan pronto se verifique el diagnóstico de fase acelerada o crisis blástica en pacientes adultos con LMC y remitir a valoración en centros especializados, ya que los pacientes con evolución a estas fases presentan una reducción de la supervivencia y deben ser considerados candidatos a trasplante alogénico.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Fuerte.</p>
<p>19.1. Se recomienda que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con imatinib sean cambiados a un inhibidor de segunda generación (nilotinib; dasatinib; ponatinib) si presentan falla* o intolerancia al tratamiento.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Fuerte.</p>
<p>19.2. Se recomienda que los pacientes con LMC en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con nilotinib o dasatinib sean cambiados al inhibidor que no hayan recibido.</p>	<p>Dirección: A favor. Fortaleza: Fuerte.</p>

7.1. Análisis de barreras

Dado que el objetivo de la GPC es lograr influir el comportamiento de los destinatarios de la misma para que se logren implementar las recomendaciones y las actividades propuestas, es necesario realizar una planeación sistemática de su introducción para evitar o superar las posibles barreras que se presenten.

A continuación se expondrán las posibles barreras que se han identificado para la implementación de la GPC. Se dividen en barreras generales y específicas. Las barreras generales han sido adaptadas de otros planes de implementación a partir del instrumento llamado GLIA (Guideline implementability Appraisal), utilizado para determinar la aplicabilidad de las recomendaciones y que está compuesto de 31 ítems dentro de 10 dominios y que permite identificar barreras para la implementación, así como defectos en las recomendaciones. Las barreras específicas se obtuvieron a partir de un grupo focal y entrevistas con profesionales de la salud y expertos clínicos vinculados con la atención de pacientes con esta patología.

7.1.1. Barreras generales

Barreras generales externas: son comunes a las guías de práctica clínica en general, y se relacionan con el entorno socioeconómico del país, político y normativo, incluyendo las del SGSSS. Las mismas se han referenciado en otros planes de implementación de GPC de cáncer:

Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad

- Ausencia de un modelo integral de atención con fragmentación en la prestación de los servicios.
- Problemas en la integralidad, la continuidad y la oportunidad de la atención.
- Bajo desarrollo del componente de atención psicosocial.
- Dificultad para ejercer una adecuada vigilancia y control de las condiciones de prestación de los servicios. Fallas en la vigilancia, el control y la rectoría.
- Énfasis en lo normativo en contraposición a un trabajo orientado por resultados en salud.
- Atención poco humanizada.
- Falta desarrollar el enfoque de gestión del riesgo.
- Deficiente control de calidad

Barreras relacionadas con el respeto a los derechos de los pacientes

- Bajo empoderamiento y conocimiento sobre derechos por parte de los pacientes.
- Información y atención brindada en lo psicosocial.
- Educación e información a los pacientes.

Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico

- Limitada investigación, generación de conocimiento e información sobre cáncer.
- Carencia de estudios económicos que permitan definir tecnologías medias.
- Ausencia o debilidad en la evaluación de tecnologías.
- Decisiones médicas tomadas en ocasiones sin evidencia científica.

Barreras relacionadas con el talento humano

- Deficiente formación del talento humano.
- Oferta insuficiente del talento humano y concentración del recurso humano especializado en grandes ciudades.

Barreras de infraestructura, oferta de servicios y geográficas

- Infraestructura limitada, con barreras geográficas.
- Limitado acceso a tecnologías requeridas en diferentes regiones del país y centralizadas en las grandes capitales.
- Deficiencias en los sistemas de información existentes o carencia de ellos.

Barreras económicas

- Alto costo de medicamentos.
- Percepción por parte de las aseguradoras de honorarios excesivos de los médicos subespecialistas.
- Costos indirectos invisibles.
- Inequidad en los planes de beneficios.

Barreras generales internas: estas barreras corresponden a condiciones propias del desarrollo de las guías. Están dadas por los impedimentos propios al desarrollo y la disseminación de las guías, que están directamente relacionados con los elementos metodológicos como la claridad y la credibilidad del proceso, el rigor metodológico, la presentación del documento y su divulgación:

- Bajo nivel de conocimiento sobre el cáncer en el país.
- Carencia de estudios de impacto económico y costo beneficio en tecnologías relacionadas con el cáncer.
- Insuficiente participación en mecanismos de consenso de los distintos actores, incluidos los miembros de distintas sociedades científicas.
- No inclusión del componente psicosocial para el manejo del cáncer.
- Enfoque usualmente vertical en la implementación y la divulgación insuficiente.
- Representatividad disminuida y participación moderada de los grupos interesados en las actividades para la definición y el desarrollo de las guías.
- Falencia en la metodología para asegurar una amplia participación de los diversos actores respecto a la definición del alcance, los objetivos y las preguntas de las guías.
- Falta de desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y la consulta de las guías.

7.1.2 Barreras específicas

Para la identificación de las barreras específicas se realizó un grupo focal y entrevistas con profesionales del Instituto Nacional de Cancerología, relacionados con la atención de los pacientes. El guion se preparó con el objetivo de identificar las principales barreras para la implementación de la GPC y se tuvo la participación de especialistas en hematología oncológica, enfermería oncológica, trabajo social y física médica. Se indagó acerca de la percepción sobre las principales barreras, amenazas o limitaciones, desde el punto de vista administrativo, operativo, de atención médica, propios del paciente, del SGSSS; se indagó sobre las posibles estrategias a implementar, actores involucrados en la implementación, etc. Se tuvo diálogo con algunos pacientes, frente a barreras encontradas, sugerencias y punto de vista frente al proceso de atención.

Se considera importante tomar en cuenta diferentes puntos de vista, debido a que: “la efectividad de las estrategias de implementación puede mejorar si las percepciones de los usuarios son consideradas y los obstáculos para el seguimiento de las recomendaciones son identificados y atenuados”.

Se dividieron estas barreras específicas en internas y externas. Para estas barreras potenciales se identifican estrategias de solución y facilitadores, según la Herramienta 14 de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social. Las condiciones facilitadoras son aquellas circunstancias que pueden afectar favorablemente el proceso y propiciar los cambios necesarios y se relacionan con situaciones o características propias de: los pacientes, la economía, la educación, la comunidad, los profesionales de la salud, las políticas de salud y el sistema de salud.

Barreras específicas externas: son propias de condiciones del entorno socioeconómico y de las diferentes entidades y miembros del SGSSS y que dificultan la implementación de esta GPC. Toman en cuenta circunstancias locales e incluyen aspectos organizacionales, relacionados con la práctica médica, con el comportamiento de los pacientes, la relación médico – paciente, entre otros.

A continuación, se presentan las barreras específicas externas identificadas y las estrategias correspondientes de solución y facilitadores, con la correspondiente taxonomía de las barreras, según la tabla 46 de la Guía Metodológica, que las clasifica según el nivel de actuación y el tipo de barrera:

Toda la información concerniente a este proceso puede ser consultar en el Anexo de implementación de la versión completa de esta GPC.

8. Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Fourth edition ed Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405
4. MdSyP S, Colciencias BC. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión Marzo de 2014.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C. et al. GLOBOCANv [Internet]. 2012;1. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
6. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe C, Kohler B, Piñeros M, et al [Internet]. Vol. X. (electronic version) Lyon, IARC. iarc fr: Cancer Incidence in Five Continents; 2013. Available from: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/C15volX_Full.pdf
7. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E. et al. Trends Mortal from major cancers. *Arch Iran Med*. 2014, 6:1980–2010.
8. Petridou E, Leukemias TD. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. In: Textbook of Cancer Epidemiology. Second ed. USA: Oxford University Press; p; 2008. p. 556–71.
9. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. 2 ed. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2008. 3569(2016):2001–16.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
11. SIGN. A guideline developer's handbook [Internet]. Vol. 111, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; p. 2011. Available from: www.sign.ac.uk
12. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
13. Geer JF, Lukens J, Paraskevas J. Wintrobe s Clinical Hematology. Vol. 11, Wintrobe s Clinical Hematology. 2004.

14. Kantarjian H, Walters RS, Smith TL, Keating MJ, Barlogie B, McCredie Kb, et al Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 1988;72(5):1784-9.
15. Golan S, Goldstein M.. Acute lymphocytic leukemia relapsing as bilateral serous retinal detachment: a case report. *Eye (lond)*. 2011;25(10):1375.
16. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0228 randomized study. *Blood*. 2002;99(3):863-71.
17. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2000;18(3):547-61.
18. Foucar K, Reichard K, Czuchlewski D. Bone marrow pathology. Third edition ed. Chicago: ASCP Press; 2010.
19. Bain B. Leukemia diagnosis. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
20. Mato AR, Morgans AK, Luger Sm. The Generalized Care of the Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lazarus HM, Advani AS, editors. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia*. Humana Press; 2011. p. 97-115.
21. Porwit A, McCullough J, Erber WN. Blood and bone marrow pathology. In: *Blood and bone marrow pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2011.
22. Orazi A, Weiss LM, Foucar K, Knowles DM. Knowles' Neoplastic Hematopathology. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
23. Campbell IJ, Martinow A, Michael PM, White JS, Rayeroux KC, Januszewicz EH. Correlation of cytogenetics, BCR-ABL PCR studies and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Aust NZ J Med*. 1999;29(5):707-12.
24. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111(5):2563-72.
25. Mancini M, Nanni M, Sirlito P, De Cuia MR, Castoldi GL, Cilloni D, et al. Detection of BCR/ABL rearrangements in adult acute lymphoblastic leukemia using a highly sensitive interphase fluorescence in situ hybridization method(D-FISH). *Hematol J*. 2001;2(1):54-60.
26. Pelz AF, Kroning H, Franke A, Wieacker P, Stumm M. High reliability and sensitivity of the BCR/ABL1 D-FISH test for the detection of BCR/ABL rearrangements. *Ann Hematol*. 2002;81(3):147.
27. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB,

- Fung MK, et al. Red Blood Cell Transfusion: a clinical practice guideline from the AABB *. *Ann Intern Med.* 2012;157(1):49-58.
28. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* Jan; 2007;172-8.
 29. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
 30. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol .* 2010;149(4):578-86.
 31. Freifeld AG, Bow EJ, A SK, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
 32. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012;87(5):472-8.
 33. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB Study 9111. *Blood.* 1998;92(5):1556-64.
 34. Labar B, Suciú S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients ≤ 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica.* 2004;89(7):809.
 35. Labar B, Suciú S, Willemze R, Muus P, Marie J-P, Fillet G, et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica .* 2010 ;95(9):1489-95.
 36. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood,* 2016;99(3):863-72.
 37. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4075-86.
 38. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernandez-Rivas JM, Moreno MJ, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission

- treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* . 2005 ;90(10):1346-56.
39. Gökbuğet N, Arnold R, Bhme A. Improved Outcome in High Risk and Very High Risk ALL by Risk Adapted SCT and in Standard Risk ALL by Intensive Chemotherapy in 713 Adult ALL Patients Treated According to the Prospective GMALL Study 07/2003. In: American Society of hematology [Internet]. 2007. p. vol. 110 11 12. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/110/11/12/tab-article-info>
 40. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* . 2004;101(12):2788–801.
 41. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* . 2002;16(7):1259–66.
 42. Hallböök H, Simonsson B, Ahlgren T, Bjo M, Carneskog J, Grimfors G, et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;118(3):748–54.
 43. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia , the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission , and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation / maintenance chemotherapy in all patients : final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII / ECOG E2993). *Blood*. 2016;111(4):1827–34.
 44. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, Van't Veer MB, van Oers MH, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission : a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375–83.
 45. Hunault M, Harousseau J, Delain M, Truchan-graczyk M, Cahn J, Witz F, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genodetical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT : a GOELAMS trial. *Blood*, 2016;104(10):3028–38.
 46. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* . 2009 ;27(6):911–8.

47. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, Kharfan-Dabaja M, Kumar A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD008818.
48. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an Individ patient data meta-analysis. 2013;121(2):339-50.
49. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2010;116(14):3447-57.
50. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3730-8.
51. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garriss R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010;116(12):2070-7.
52. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood.* 2006;108(5):1469-77.
53. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalha K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome Positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2542-51.
54. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood.* 2002;100(7):2357-66.
55. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;123(6):843-50.
56. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome – positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. 2004;103(12):4396-407.
57. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R,

- et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199–209.
58. Gökbuğet N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120(9):1868–76.
 59. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood.* 2009;13(18):4153–62.
 60. Spaith-Schwalbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. Experience in a single center over a 10-year period. *Ann Hematol.* 1994;69(6):291–6.
 61. Sancho J-M, Ribera J-M, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2006;78(2):102–10.
 62. Taylor PR, Reid MM, Bown N, Hamilton PJ, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood.* 1992;80(7):1813–7.
 63. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KWL, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol.* 2013;163(4):458–64.
 64. Offidani M, Corvatta L, Centurioni R, Leoni F, Malerba L, Mele A, et al. High-dose daunorubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol J.* 2003;4(1):47–53.
 65. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Estey EH, Beran M, Preti A, et al. Acute lymphocytic leukemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-Adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol.* 1994;88(1):94–100.
 66. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2005;104(4):788.
 67. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002;100(13):4325.
 68. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covonsky MA,

- Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:42.
69. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* 2008;111(8):3941-67.
 70. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FT, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453.
 71. Port M, Bottcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1279-86.
 72. Ferrara F, Criscuolo C, Riccardi C, Izzo T, Pedata M, Copia C, et al. FLT3 mutations have no prognostic impact in elderly patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. *Am J Hematol.* 2009;84(8):532-5.
 73. How J, Sykes J, Minden MD, Gupta V, Yee KW, Schimmer AD, et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutations in patients with relapsed acute myeloid leukemia and intermediate-risk cytogenetics. *Blood Cancer J.* 2013;3:e116.
 74. Renneville A, Boissel N, Gachard N, Naguib D, Bastard C, dDe Botton S, et al. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication. *Blood.* 2009;113(21):5090-3.
 75. Shen Y, Zhu Y, Fan X, Shi J, Wang Q, Yan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(20):5593-603.
 76. Döhner K, Tobis K, Ulrich R, Fröhling S, Benner A, Schlenk RF, et al. Prognostic Significance of Partial Tandem Duplications of the MLL Gene in Adult Patients 16 to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Normal Cytogenetics: A Study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3254-61.
 77. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2441-8.
 78. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia.* 2004;18(5):989-97.

79. Russo D, Malagola M, de Vivo A, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP, et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* . 2005;131(2):172–9.
80. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al . Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* . 2012;379(9825):1508-16.
81. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* . 2013 ;13;121(24):4854–60.
82. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013 ;29(4):369–77.
83. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349–61.
84. Brunet S, Esteve J, Berlanga J, Ribera JM, Bueno J, Martí JM, et al. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. *Haematologica*. 2004;89(8):940–9.
85. Cassileth PA, Lee SJ, Litzow MR, Miller KB, Stadtmauer EA, Tallman MS, et al. Intensified induction chemotherapy in adult acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995). *Leuk Lymphoma*. 2005 ;46(1):55–61.
86. Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Jughans C, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* . 2009;23(4):635–40.
87. De Witte T, Hagemeijer A, Suciu S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica* . 2010 ;95(10):1754-61.
88. Hospital MA, Thomas X, Castaigne S, Raffoux E, Pautas C, Gardin

- C, et al. Evaluation of allogeneic hematopoietic SCT in younger adults with adverse karyotype AML. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(11):1436–41.
89. Stelljes M, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica* . 2011 ;96(7):972–9.
 90. Oliansky DM, Appelbaum F, A CP, Keating A, Kerr J, Nieto Y, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2008;14(2):137–80.
 91. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol*. 2010;124(2):61–71.
 92. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras EA. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther* . 2011 ;33(3):254–79.
 93. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* . 2010 ;28(4):562–9.
 94. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* . 2012 ;30(21):2670–7.
 95. Nand S, Othus M, Godwin JE, Willman CL, Norwood TH, Howard DS, et al. A phase 2 trial of azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(20):3432–9.
 96. Tawfik B, Sliesoraitis S, Lysterly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol*. 2014;93(1):47–55.
 97. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Guàrdia R, Brunet S, Bueno J, et al. Feasibility and results of autologous stem cell transplantation in de novo acute myeloid leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol. *Haematologica*. 2004;89(7):791–800.
 98. Thomas X, Suciú S, Rio B, Leone G, Broccia G, Fillet G, et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and

- first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica*. 2007;92(3):389-96.
99. Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abn(17p) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(2):237-44.
 100. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando M, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2): 111-21.
 101. Adès L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic Leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5703-10.
 102. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JI, Burnett AK, et al. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. . 2006;15;107(12):4614-22.
 103. Montillo M, Ricci F, Tedeschi A, Cafro AM, Nosari AM, Nichelatti M, et al. Twice daily fludarabine/Ara-C associated to idarubicin, G-CSF and ATRA is an effective salvage regimen in non-promyelocytic acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(8):8.104. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol*. 2003;82(4):231-5.
 105. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B.. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther*. 2006;13(5):389-93.
 106. Camera A, Rinaldi CR, Palmieri S, Cantore N, Mele G, Mettievier V, et al. Sequential continuous infusion of fludarabine and cytarabine associated with liposomal daunorubicin (DaunoXome) (FLAD) in primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 2009;88(2):151-8.
 107. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, et al. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol*. 2001;80(6):334-9.
 108. Van Den Neste E, Martiat P, Mineur P, Delannoy A, Doyen C, Zenebergh A, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine with or without daunorubicin in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* . 1998;76:1.
 109. Martin MG, Welch JS, Augustin K, Hladnik L, DiPersio JF, Abboud CN. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):298-

- 301.
110. Price SL, Lancet JE, George TJ, Wetzstein GA, List AF, Ho VQ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. *Leuk Res.* 2011;35(3):301-4.
 111. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 Trial. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):11-8.
 112. Martino R, Guardia R, Altés A, Sureda A, Brunet S, Sierra J. Time sequential chemotherapy for primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia: results of the phase II Gemia protocol. *Haematologica.* 1999;84(3):226-30.
 113. Thomas X, Cambier N, Taksin AL, Reman O, Vekhoff A, Pautas C, et al. Dose-escalation study of single dose mitoxantrone in combination with timed sequential chemotherapy in patients with refractory or relapsing acute myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2000;24(11):957-63.
 114. Fung HC, Setein A, Slovak MJ, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(12):766-71. 115. Wong R, Shahjahan M, Wang X, Thall PF, De Lima M, Khouri I, et al. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(2):108-14.
 116. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(11):1431-8.
 117. Zhang W-P, Yang D, Song X-M, Ni X, Chen J, Chen L, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(4):653-60.
 118. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA.* 2009;301:2349-61.
 119. Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, Zhang MJ, Krauter J, Antin JH, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in

- first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(2):187–96.
120. Krauter J, Wagner K, Schäfer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):3000–6.
 121. Cornelissen JJ, van Putten WJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom?. *Blood*. 2007;109(9):3658–66.
 122. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2003;97(7):1721–31.
 123. Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Hänel M, Rösler W, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abn(17p) acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(2):237–44.
 124. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pair analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32(4):288–96.
 125. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A.. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9–29.
 126. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330–40.
 127. Tao Z, Liu B, Zhao Y, Wang Y, Zhang R, Han M, et al. EUTOS score predicts survival and cytogenetic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with first-line imatinib. *Leuk Res*. 2014;38(9):1030–5.
 128. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84.
 129. Garcia-Isidoro M, Tabernero MD, Garcia JL, Najera ML, Hernandez JM, Wiegant J, et al. Detection of the MbcR/abl translocation in chronic myeloid leukemia by fluorescence in situ hybridization: comparison with conventional cytogenetics and implications for minimal residual disease detection. *Hum Pathol*. 1997;28(2):154–

- 9.
130. Goh HG, Hwang JY, Kim SH, Lee YH, Kim YL, Kim DW. Comprehensive analysis of BCR-ABL transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Transl Res.* 2014;148(5):249-56.
 131. Kühr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, Linkesch W, Seewann H, Fridrik M, et al. A randomized study comparing interferon (IFN alpha) plus low-dose cytarabine and interferon plus hydroxyurea (HU) in early chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML). *Leuk Res.* 2003;27(5):405-11.
 132. Maloisel F, Guerci A, Guyotat D, Ifrah N, Michallet M, Reiffers J, et al. Results of a phase II trial of a combination of oral cytarabine ocfosfate (YNK01) and interferon 2b for the treatment of chronic myelogenous leukemia patients. *Leukemia.* 2002;16(4):573-80.
 133. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337(4):223-9.
 134. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 ;348(11):994-1004.
 135. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):424-30.
 136. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1634-42.
 137. Thielen N, van del Holt Bm, Verhoef GE, Ammerlaan RA, Sonneveld P, Janssen JJ, et al. High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic phase myeloid leukemia: a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group. *Ann Hematol.* 2013;92(8):1049-56.
 138. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012 ;119(5):1123-9.
 139. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid

- leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898–905.
140. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Le Coutrie P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–9.
 141. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Haematologica*. 2009;94(2):205–12.
 142. Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow up. *Haematologica*. 2008;93(12):1792–6.
 143. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002;99(10):3530–9.
 144. Talpaz M, Silver RT, Drunker BJ, Goldman JM, Gambocorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928–37.
 145. Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, Huguet F, Guerci A, Legros L, et al. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFRO1 study). *Leuk Res*. 2011;35(6):777–82.
 146. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia*. 2008;22(12):2176–83.
 147. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood*. 2007;109(8):3207–13.
 148. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood*. 2007;109(10):4143–50.
 149. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3472–9.
 150. Strati P, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Konoplev S, Jorgensen JL, et al. HCVAD plus imatinib or dasatinib in lymphoid blastic

- phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2014 ;120(3):373–80.
151. Kantarjian H, Pasquini R, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Rousselot P, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib : a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109(12):5143–50.
 152. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Shan J, O'brien S, Reddy N, et al. Imatinib mesylate dose escalation is associated with durable responses in patients with chronic myeloid leukemia after cytogenetic failure on standard-dose imatinib therapy. *Blood*. 2009;113(10):2154–60.
 153. Kantarjian H, Pasquini R, Léivy V, , Jootar S, Holowiecky J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009;115(18):4136-47.
 154. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200–6.
 155. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007 ;109(6):2303–9.
 156. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110(10):3540–6.
 157. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib . *Blood*. 2001;118(17):4567–76.
 158. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;36(4):438–42.
 159. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome–positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567–76.
 160. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving

- imatinib. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1637–47.
161. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Monero G, Rios MB, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2004;100:2592–7.
 162. Mauro MJ, Deininger MW. Management of Drug Toxicities in Chronic Myeloid Leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(3):409-29.
 163. Wong S-F. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol*. 2009;2:10.
 164. Press RD, Love Z, Tronnes AA, Yang R, Tran T, Mongoue-Tchokote S, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*. 2006;107(11):4250–6.
 165. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3908–14.
 166. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096–102.
 167. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232–8.
 168. Wang L, Pearson K, Ferguson JE, Clark RE. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;120(6):990–9.
 169. Furukawa T, Narita M, Koike T, Takai K, Nagai K, Kobayashi M, et al. Clinical value of assessing the response to imatinib monitored by interphase FISH and RQ-PCR for BCR-ABL in peripheral blood for long-term survival of chronic phase CML patients: results of the Niigata CML-multi-institutional co-operative clinical study. *Int J Hematol*. 2011;93(3):336–43.
 170. Paschka P, Muller MC, Merx K, Kreil S, Schoch C, Lahaye T, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia*. 2003;17(9):1687–94.
 171. Merx K, Muller MC, Kreil S, Lahaye T, Paschka P, Schoch C, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after

- failure of interferon alpha. *Leukemia*. 2002;16(9):1579–83.
172. Martinelli G, Iacobucci I, Rosti G, Pane F, Amabile M, Castagnetti F, et al. Prediction of response to imatinib by prospective quantitation of BCR-ABL transcript in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. 2006;17(3):495–502.
 173. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84.
 174. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CML in the Imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115(10):1880–5.
 175. Warlick E, Ahn KW, Pedersen TL, Artz A, de Lima M, Pulsipher M, et al. Reduced intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood*. 2012;119(17):4083–90.
 176. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Heimpel H, Hochhaus A, Kolb H, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686–92.
 177. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol*. 2013:487–96.
 178. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783–96.
 179. Nicolini F, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*. 118(20):5697–700.
 180. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet*. 1998;352(9134):1087–92.
 181. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dullely FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005;90(2):232–7.
 182. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giral SA, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2004;125:613–20.

183. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):749–56.
184. 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.
185. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010;24(2):345–54.
186. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):774–80.
187. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1595–604.
188. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002;99(3):863–71.

9. Anexos

9.1. Anexo 1. Formato conflicto de interés

9.1.1. Herramienta 2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés

1. Código para la Declaración de Intereses

Las actividades que pueden constituir conflictos de intereses son aquellas circunstancias en las que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar afectado por otro interés secundario, sea un beneficio financiero, de prestigio, promoción personal o profesional. Los conflictos serán determinados por la evaluación de la declaración de sus intereses. Recuerde que por INDUSTRIA DE LA SALUD se consideran, además de la industria farmacéutica o de producción de tecnologías para el cuidado de la salud, los servicios de medicina prepagada, EPS, IPS, o entidades gubernamentales relacionadas con la toma de decisiones de salud entre otros; por ejemplo: el ejercicio de la profesión tratando usuarios adscritos a empresas de medicina prepagada, ser accionista o empleado de instituciones (IPS, facultades de medicina, centros de investigación) que pertenezcan en forma parcial o total a actores de la industria de la salud (por ejemplo a EPS, empresas de medicina preparada o aseguradoras, etc.), ser director de una revista científica que recibe pauta publicitaria de la industria, coordinar actividades académicas en una institución de salud que recibe apoyo económico de la industria para dichas actividades, ser accionista de una IPS que presta servicios en el área de estudio de la GPC, ser miembro de una institución académica que recibe apoyo de la industria farmacéutica u otro miembro de la industria de la salud, etc. Adicionalmente tenga en cuenta que el trabajo activo en la investigación, promoción o utilización de pruebas, intervenciones, dispositivos u otras tecnologías relacionados o no con el tema de la guía en desarrollo también son considerados intereses potencialmente conflictivos con el interés primario de la GPC.

Tipos de conflicto de intereses

Se considerará específico un interés (de cualquiera de los tipos que se describen a continuación) relacionado de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC. Un interés inespecífico es aquel que no se relaciona de manera directa con las tecnologías o productos en evaluación dentro de la GPC, pero que puede estar relacionado de manera indirecta por interacciones con el productor, comercializador, usuarios, etc., de dichos productos.

Interés económico personal

Involucra el pago de alguna remuneración personal por actividades desarrolladas dentro o para la industria de la salud, por ejemplo:

- Consultorías o trabajos para la industria de la salud que impliquen el pago regular u ocasional en efectivo o en especie.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo tiene control directo.
- Tener acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Financiación de formación por la industria
- Existen otros intereses económicos frente a los cuales el individuo no tiene control. En estos casos, puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:
- Activos o bienes sobre los cuales el individuo no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

B. Interés económico no personal

Involucra el beneficio o pago que favorece a un departamento u organización en la cual el individuo tiene responsabilidad directiva, sin que éste lo reciba personalmente; por ejemplo:

- Cualquier pago o apoyo por parte de la industria de la salud que beneficie a la organización:
- Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.
- Pagos o patrocinios a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.
- La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría a miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.
- Contratos, donaciones o financiaciones para proyectos o actividades del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.

C. Interés no económico personal

En relación con el tópico en consideración puede incluir lo siguiente, entre otros:

Una opinión clara por parte del firmante, que se deriva como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de costo-efectividad, de la intervención o producto en evaluación. Pronunciamientos públicos previos del firmante, en los cuales haya expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión. Esto se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia.

Riesgo de que las opiniones acerca del producto afecten la reputación del firmante.

D. Interés económico personal de un familiar

Se refiere al interés personal de un familiar (primer grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho, hijos sobre los que el declarante tenga responsabilidad legal) y se deriva del pago al familiar del firmante; por ejemplo:

- Cualquier consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 24 meses a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual el individuo (familiar del firmante) tiene control directo.
- Acciones u otros beneficios de la industria de la salud propiedad del individuo o de terceros sobre los cuales el familiar tiene responsabilidad legal (niños, etc.).
- Patrocinio de viajes dados por la industria de la salud en los 24 meses anteriores a la firma de la declaración de conflicto de intereses.
- Existen otros intereses económicos frente a los cuales el familiar del firmante no tiene control. En estos casos puede no configurarse conflicto de intereses; por ejemplo:
- Activos o bienes sobre los cuales el familiar no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión) en éstas el responsable del fondo, que es un tercero, tiene control acerca de su composición.
- Derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.

2. Formato para la declaración de intereses

Tenga en cuenta que esta declaración de intereses debe abarcar el periodo entre: Este periodo debe abarcar 2 años, por ejemplo entre Diciembre de 2008 y Diciembre de 2012.

En caso de que tenga dudas sobre la pertinencia de la declaración de algún interés personal o no personal, consulte la situación con el líder de la GPC; en caso de que la duda no pueda ser resuelta o involucre al líder, consulte con el comité independiente de calificación de intereses.

Por favor complete las siguientes tablas:

Yo, _____
_____, declaro que he leído y comprendo el Código de Declaración Intereses. En el siguiente documento declaro los siguientes intereses con la industria de la salud y aquellas situaciones que podrían afectar mis actuaciones en el proceso al que he sido invitado a participar:

Intereses económicos personales	Si	No	Describa la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas (inscripciones, becas de viaje, u otros) por parte de la industria de la salud)					
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud					
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud					
Recibí financiación para cursar programas educativos o actividades de formación					
He sido o estoy empleado como consultor para una compañía de salud					

Intereses económicos personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
He sido o soy accionista o tengo intereses económicos en una compañía farmacéutica o en cualquiera relacionada a la salud o tecnología sanitaria					
Tengo activos o bienes en la industria de salud, sobre los cuales no tengo el control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión)					
Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros:					

Intereses económicos no personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo lo reciba personalmente.					
Ejemplo, el departamento u organización recibe :					
Financiación de formación por la industria de la salud.					
Cualquier pago o apoyo de la industria de la salud que beneficie a la organización:					

Intereses económicos no personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Patrocinio de la industria de la salud para el funcionamiento de una unidad o departamento de la cual el individuo es responsable.					
Patrocinio a un miembro de la unidad o departamento de la cual el firmante de la declaración es responsable.					
La comisión de investigación u otro trabajo o asesoría de miembros del departamento u organización de la cual el firmante es responsable.					
Contratos, donaciones o financiamientos para proyectos o actividades para el departamento u organización.					
Otros:					

Intereses no económicos personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica					

Intereses no económicos personales	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GAI, derivado como conclusión de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica					
He realizado pronunciamientos públicos previos, en los cuales he expresado una opinión clara acerca del tema de la discusión, que se podría interpretar en forma razonable como un prejuicio a una interpretación objetiva de la evidencia*.					
Existe el riesgo de que mis opiniones acerca de las intervenciones en evaluación afecten mi reputación*.					
Otros:					

*Comentarios referentes a las recomendaciones derivadas de las Guías de atención Integral que se están desarrollando.

Intereses económicos personales de un familiar (1er grado de consanguinidad, cónyuge, pareja de hecho)	Si	No	Describe la actividad	Quién financió	Fecha y duración de la actividad
Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses.					

Mi familiar tiene inversiones en la industria de la salud que hacen parte de un portafolio en el cual él tiene control directo.					
Mi familiar tiene acciones u otros beneficios de la industria de la salud por ser propietario o tiene responsabilidad legal sobre bienes de terceros.					
Mi familiar ha tenido patrocinio de viajes dados por la industria de la salud más allá de los costos razonables de hospedaje, pasajes, comida para asistir a reuniones, conferencias etc. En los 12 meses anteriores a la firma de la declaración de intereses.					
Mi familiar tiene activos o bienes dentro de la industria de la salud, sobre los cuales no tiene control financiero (inversiones en un portafolio amplio, fondos de pensión).					
Mi familiar tiene derechos a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.					
Otros					

Modificado de: Pontificia Universidad Javeriana (2012). Evaluación crítica y Recomendaciones de los Grupos Desarrolladores de Guías de la Pontificia Universidad Javeriana a la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá

Nombres y apellidos:

Documento de identidad:

Firma:

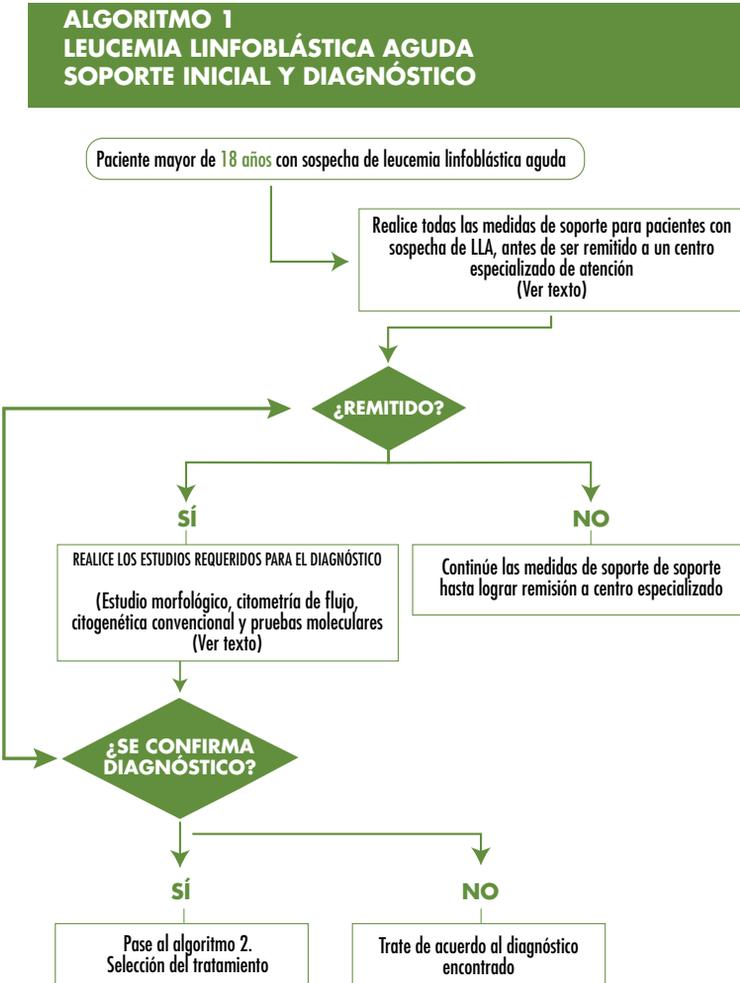
Fecha:

2. Código y formato para la declaración de conflicto de Interés.

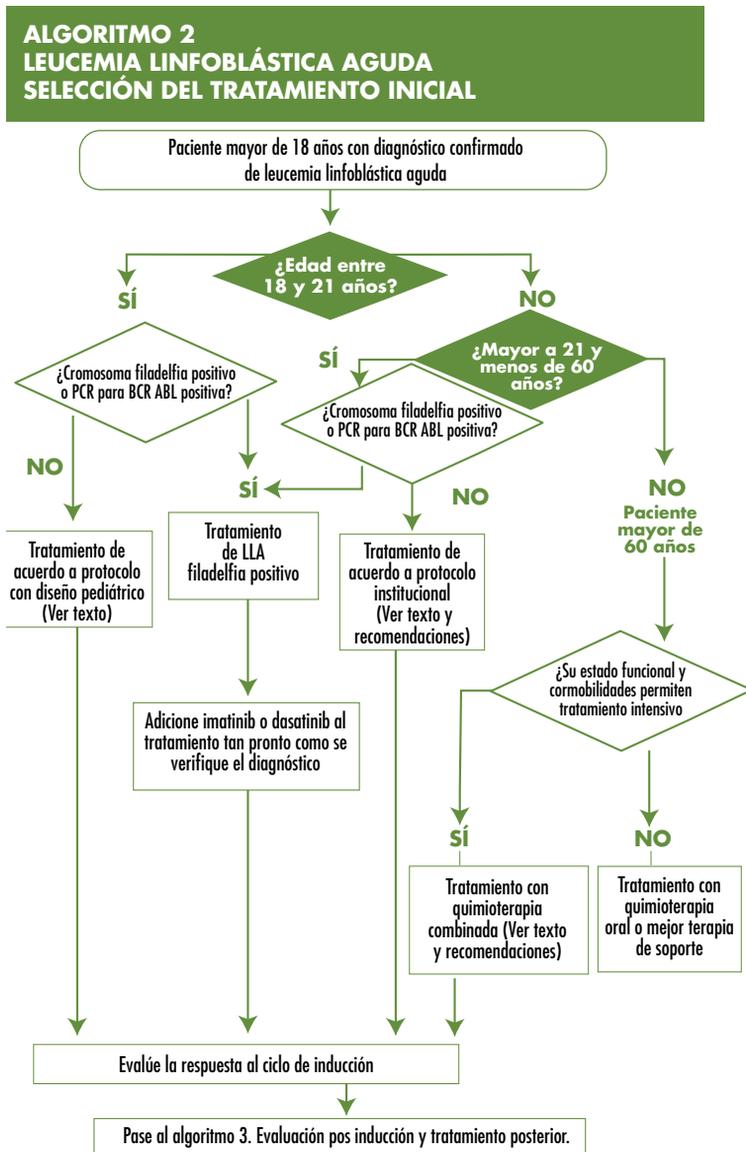
Nombre	Presencia de Interés(es)		Tipo de interés(es) declarados Especifique	Análisis de conflicto de interés de participación en el desarrollo de la guía											
	NO	SI		Participa	Limitación parcial	Exclusión	Acuerdo entre el GDG sobre la decisión		Presentación a Comité independiente		Aspectos en los que estará limitado				
							SI	NO	SI	NO					
Mario Arenas	x		Económico personal no específico	x			x								
Virgina Abello	x		Económico personal no específico	x			x								
Claudia Casas	x		Económico personal no específico	x			x								
Juan Felipe Combariza	x		Económico personal no específico	x			x								
Martha Suarez	x		Económico personal no específico	x			x								
Juan Ospina Idarraga	x		Económico personal no específico	x			x								
Luis Antonio Salazar		x	Económico personal no específico				x								Tratamiento
Diana Rivera	x			x											
Sandra Huertas		x	Económico personal no específico												Solo diagnóstico- Patología
Rocio Orduz		x	Económico personal no específico												Solo diagnóstico- Patología

Algoritmos

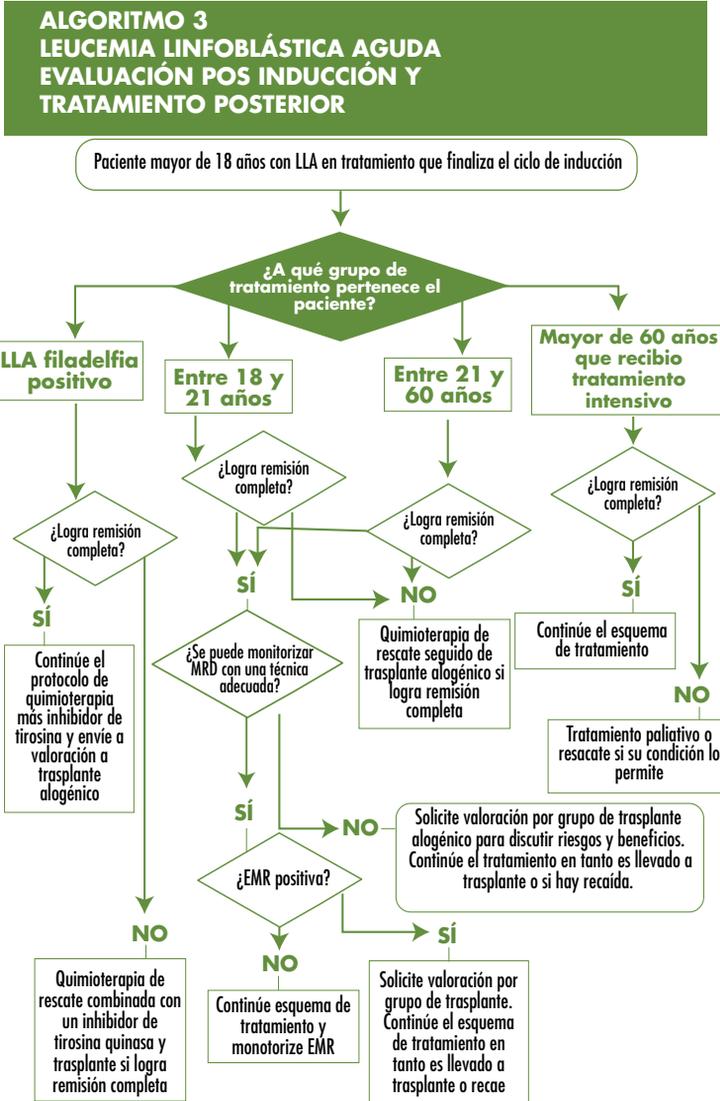
Algoritmo 1. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LLA



Algoritmo 2. Selección del tratamiento inicial de pacientes adultos con LLA



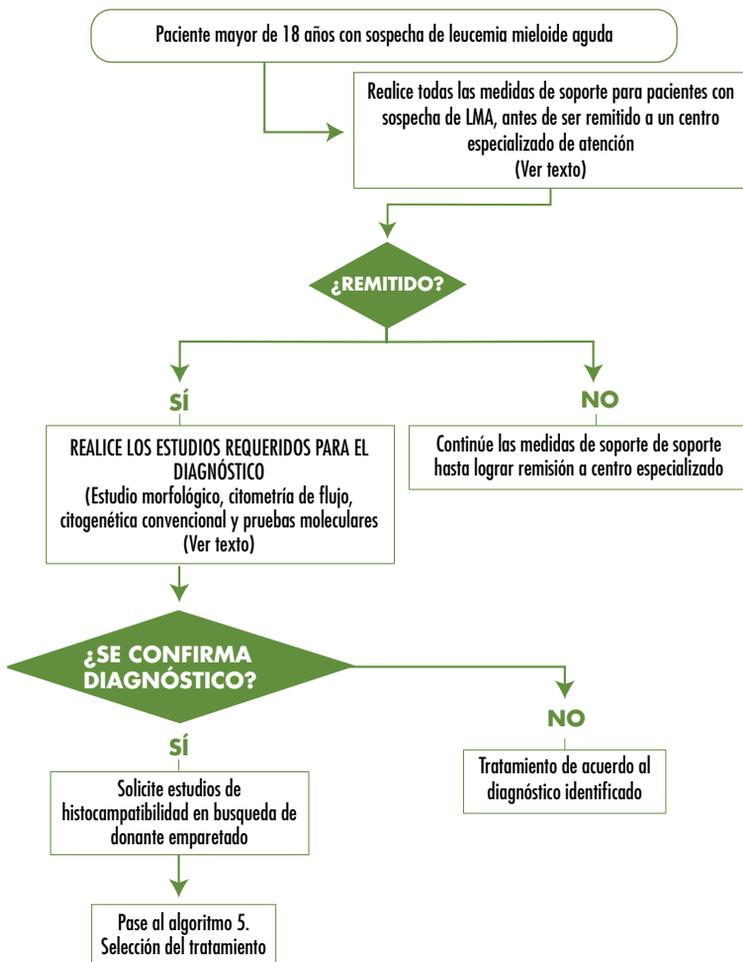
Algoritmo 3. Evaluación post-inducción y tratamiento posterior de pacientes adultos con LLA



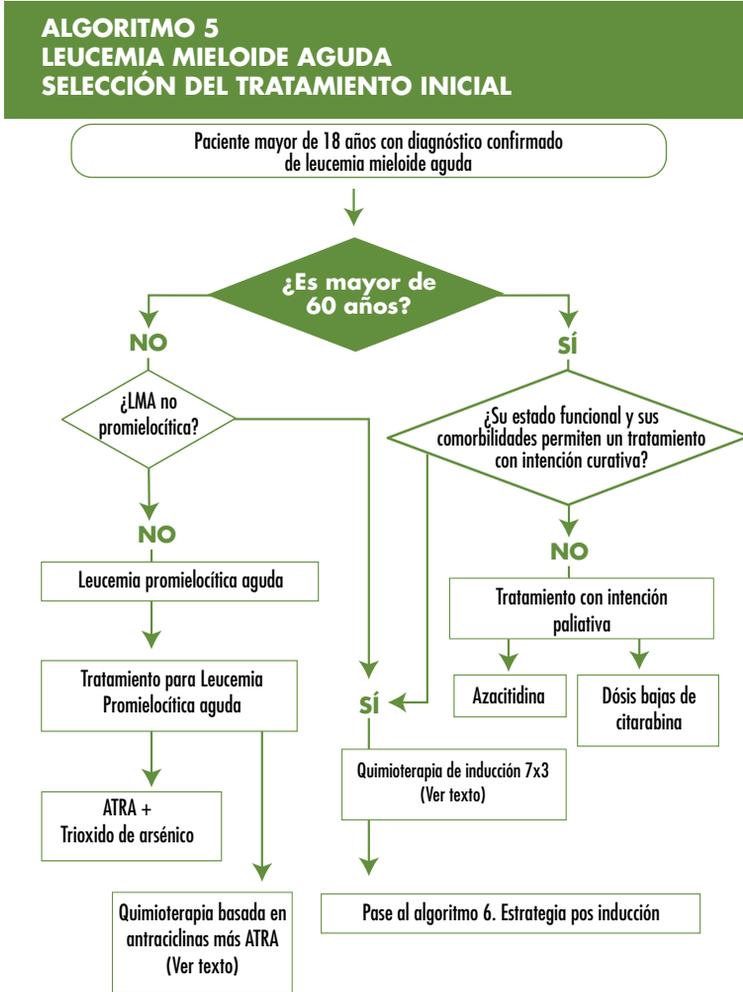
9.1.2. Algoritmos de leucemia mieloide aguda

Algoritmo 4. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con LMA

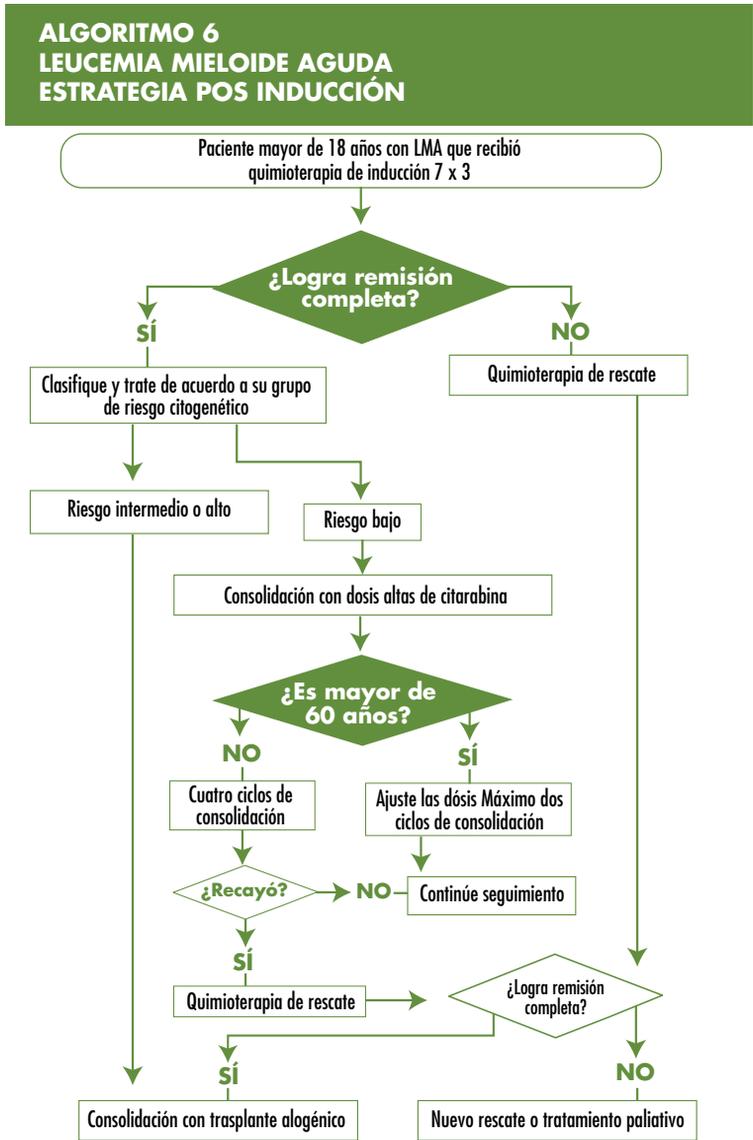
ALGORITMO 4 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIAGNÓSTICO



Algoritmo 5. Selección del tratamiento inicial en pacientes adultos con LMA



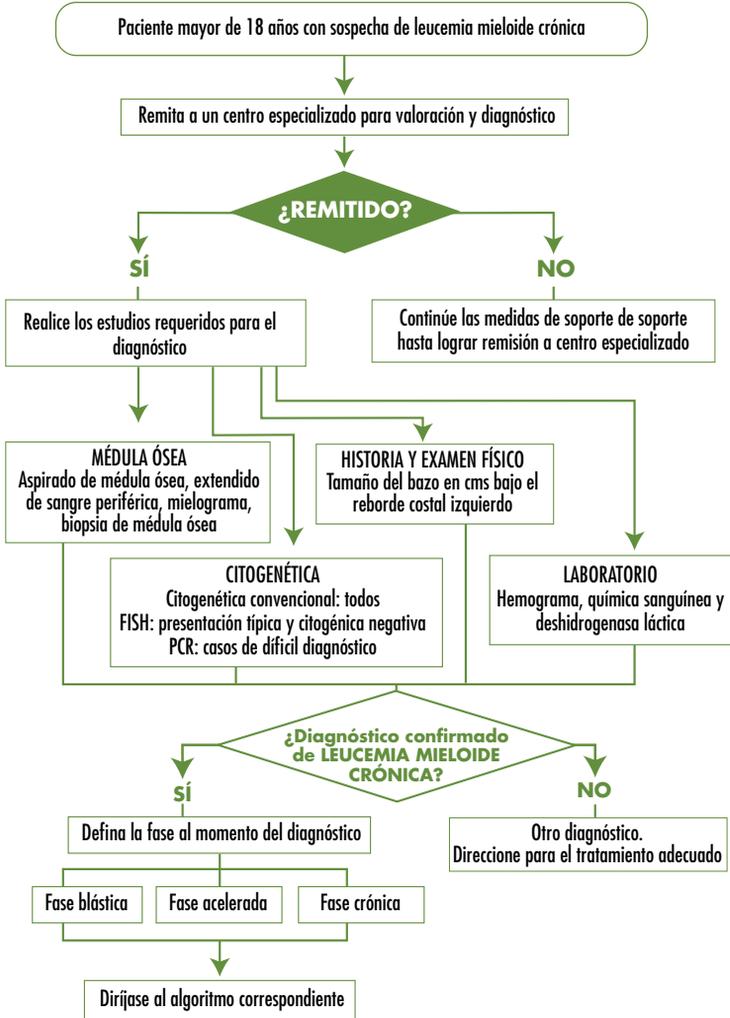
Algoritmo 6. Estrategias de tratamiento pos inducción en pacientes adultos con LMA



9.1.3. Algoritmos de leucemia mieloide crónica

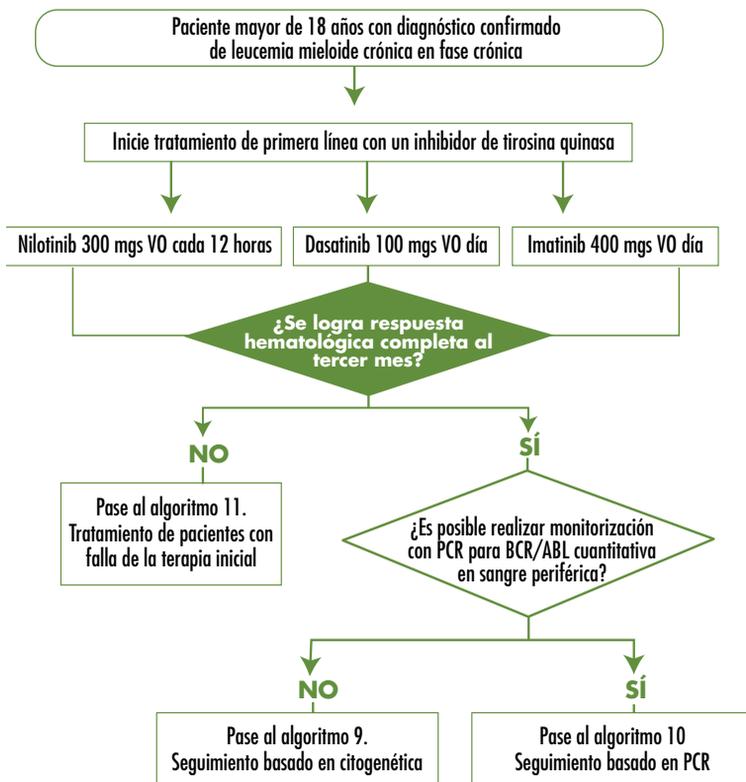
Algoritmo 7. Soporte inicial y diagnóstico de pacientes adultos con sospecha de LMC

ALGORITMO 7 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA DIAGNÓSTICO



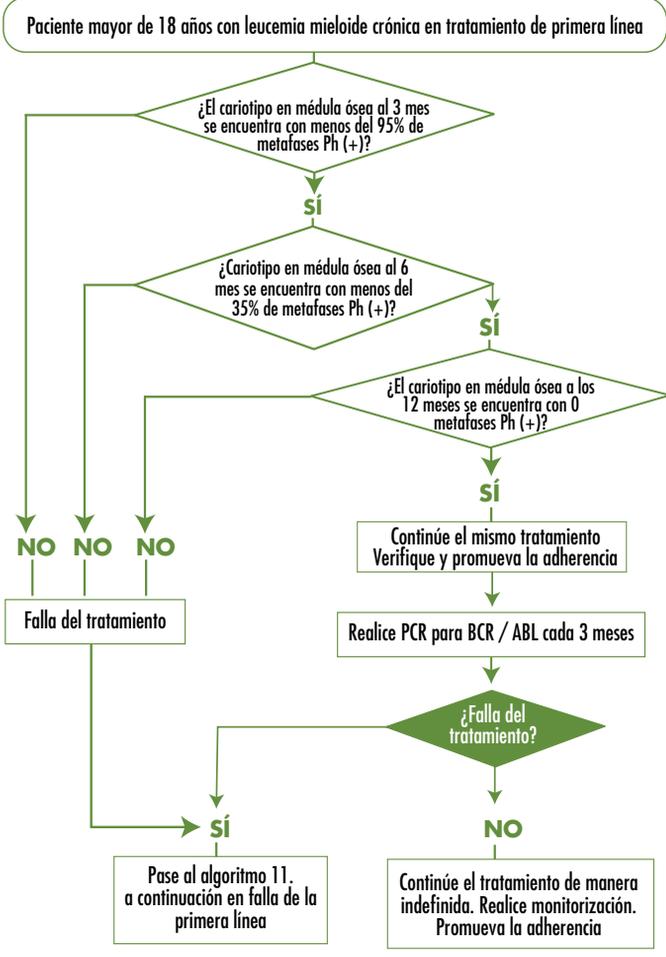
Algoritmo 8. Selección del tratamiento inicial en pacientes adultos con LMC

**ALGORITMO 8
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL**



Algoritmo 9. Seguimiento basado en PCR de pacientes adultos con LMC en tratamiento

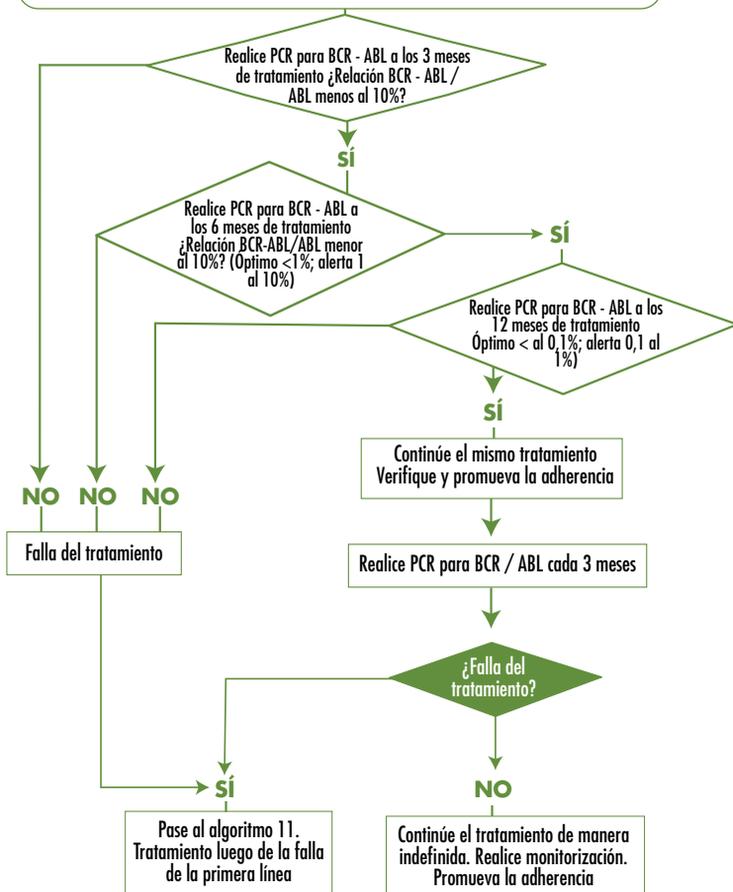
ALGORITMO 9 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA SEGUIMIENTO BASADO EN CITOGENÉTICA



Algoritmo 10. Seguimiento basado en citogenética de pacientes adultos con LMC en tratamiento

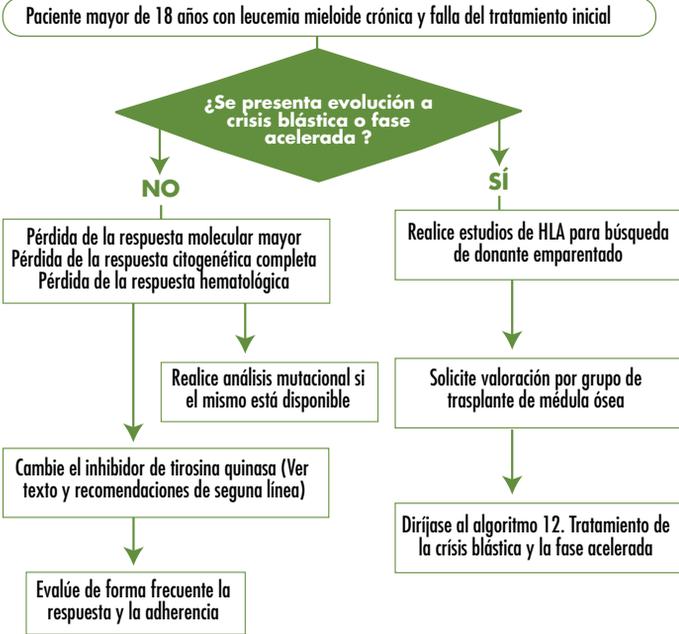
ALGORITMO 10
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
SEGUIMIENTO BASADO EN PCR

Paciente mayor de 18 años con leucemia mieloide crónica en tratamiento de primera línea

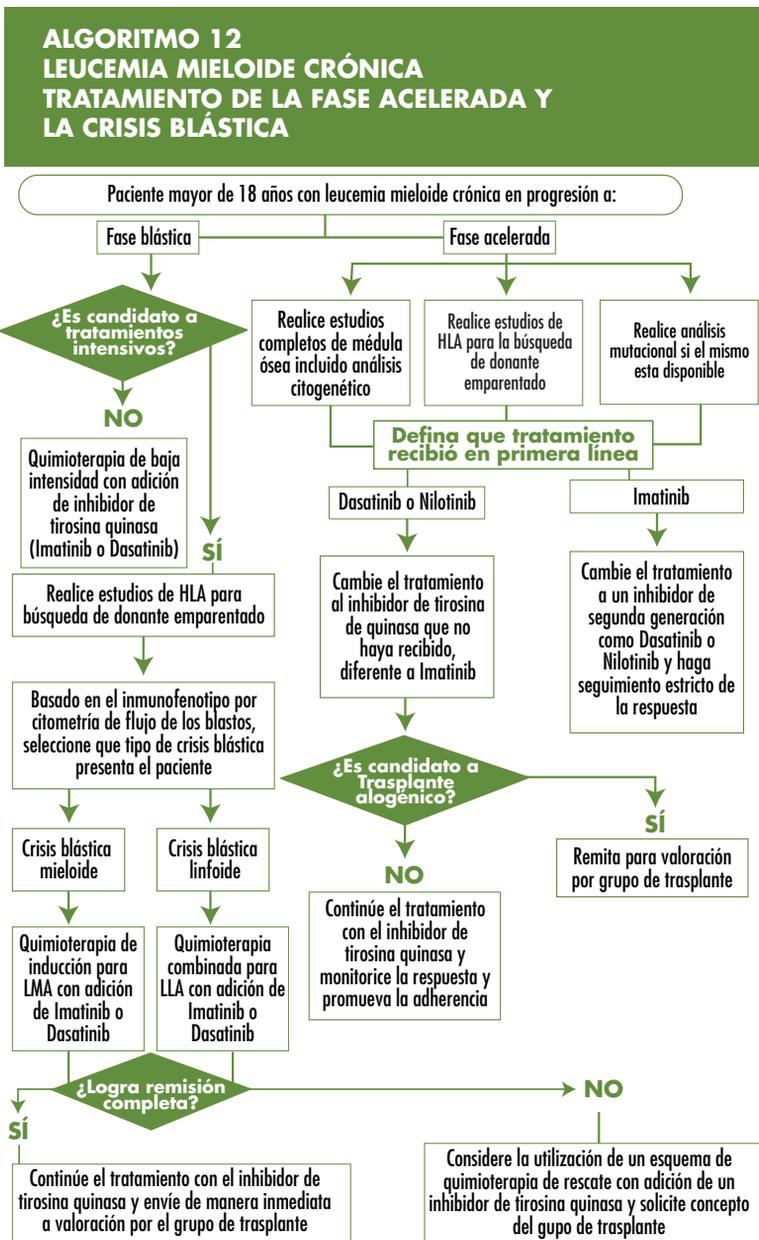


Algoritmo 11. Tratamiento de pacientes adultos con LMC y falla de la primera línea de tratamiento

ALGORITMO 11 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON FALLA DE LA PRIMERA LÍNEA



Algoritmo 12. Tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase acelerada y fase blástica



Protocolos de tratamiento de pacientes adultos con LLA

9.2.1. Protocolos de tratamiento de pacientes de 18 a 21 años con LLA

Tabla 7. Children's Cancer Group

Children's Cancer Group (184)							
Terapia Estándar (CCG-BFM)			Terapia BFM intensificada ¹				
	Dosis	Vía	Día	Dosis	Vía	Día	
Fase de consolidación (5 semanas)							
Prednisona	7,5 mg/m ²	VO	0	Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	0-28
Prednisona	3,75 mg/m ²	VO	1,2	Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-4;8-11;29-32;36-39
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	0,14	6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	0-13; 28-41
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	0-27	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	14,21,42,49
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	14,21,42,49	Asparaginasa	6000 UI/m ²	IM	14,16,18,21,23,25,42,44,46,49,51,53
Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-4; 8-11; 15-18; 22-25				
Metotrexate	12 mg	IT	1,8,15	Metotrexate	12 mg	IT	1,8,15,22
Radioterapia craneal	1800 cGy			Radioterapia craneal	1800-2400 cGy		
Radioterapia espinal	600 cGy			Radioterapia espinal	600 cGy		
				Radioterapia testicular	2400 cGy		

Children's Cancer Group (184)
Terapia Estándar (CCG-BFM)
Terapia BFM intensificada¹

	Dosis	Vía	Día	Dosis	Vía	Día
Fase de mantenimiento (8 semanas)						
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	0-41	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV 0,10,20,30,0
Metotrexate	15 mg/m ²	VO	0,7,14,21,28,35	Metotrexate	100 mg/m ²	IV 0,10,20,30,40 escalonar 50 mg por dosis
				Asparaginasa	15000 IU/m ²	IM 1,11,21,31,41
Intensificación tardía (7 semanas)						
Fase de reintroducción (4 semanas)						
Dexametasona	10 mg/m ²	VO	0-20	Dexametasona	10 mg/m ²	VO 0-20
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	0,14,21	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV 0,14,21
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	0,7,14	Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV 0,7,14
Fase de reconsolidación (3 semanas)						
L-Asparaginasa	6000 U/m ²	IM	3,5,7,10,12,14	L-Asparaginasa	6000 U/m ²	IM 3,5,7,10,12,14
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	42,49	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV 42,49
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	28	Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV 28
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	1,8,15	Tioguanina	60 mg/m ²	VO 28-41
Tioguanina	60 mg/m ²	VO	28-41	Citarabina	75 mg/m ²	SC/ IV 29-32; 36-39
Citarabina	75 mg/m ²	SC/ IV	29-32; 36-39	Metotrexate	12 mg	IT 29,36
Metotrexate	12 mg	IT	29,36	Asparaginasa	6000 UI/m ²	IV 42,44,46,49,51,53

Children's Cancer Group (184)

Terapia Estándar (CCG-BFM)

Terapia BFM intensificada¹

	Dosis	Vía	Día		Dosis	Vía	Día
				Mantenimiento fase II (8 semanas)			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	0, 10, 20, 30, 40	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	0, 10, 20, 30, 40
Metotrexate	100 mg/m ²	IV	0, 10, 20, 30, 40 escalonar 50mg por dosis	Metotrexate	100 mg/m ²	IV	0, 10, 20, 30, 40 escalonar 50mg por dosis
L-asparaginasa	15000 UI/m ²	IM	1, 11, 21, 31, 41	L-asparaginasa	15000 UI/m ²	IM	1, 11, 21, 31, 41
Metotrexate	12 mg	IT	0, 20, 40	Metotrexate	12 mg	IT	0, 20, 40
				Intensificación tardía fase II (8 semanas)			
				Igual protocolo a la intensificación tardía fase I			
				Mantenimiento a largo plazo (12 semanas)			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	28-56	Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	28-56
Prednisona	40 mg/m ²	VO	0-4; 28-32; 56-60	Prednisona	60 mg/m ²	VO	0, 14; 28-32; 56-60
6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	0-83	6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	0-83
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77	Metotrexate	20 mg/m ²	VO	7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77
Metotrexate	12 mg	IT	0	Metotrexate	12 mg	IT	0

¹ A los pacientes catalogados como respondedores lentos tempranos (>2.5% de blastos en médula ósea al día -7) recibían el esquema de dosis intensificada

Tabla 8. NOPHO 92

The Pediatric Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology 92 (NOPHO92) Treatment Protocol (185)

	Dosis	Vía	Día
Todos los grupos de riesgo			
Inducción (semana 0-7)			
Prednisona ¹	60 mg/m2	VO	1-36/45
Vincristina	2 mg/m2	IV	1,8,15,22,29,36
Doxorubicina ²	40 mg/m2	IV	1,22,36
L-asparaginasa	30000 IE/m2	IV/IM	36 - 45
Metotrexate	10-12 mg	IT	1,8,15,29
Grupo de riesgo Intermedio			
Intensificación temprana (semana 7-14)			
6-Mercaptopurina	60 mg/m2	VO	1-14 ; 29-42
Ciclofosfamida	1000 mg/m2	IV	1,29
Citarabina	75 mg/m2	IV	3-6;10-13;31-34;38-41
Metotrexate	10-12 mg	IT	1,29
Consolidación (semana 15-22)			
6-Mercaptopurina	25 mg/m2	VO	1 - 56
Metotrexate	5 g/m2	IV	8,22,36,50
Metotrexate	10-12 mg	IT	8,22,36,50
Intensificación tardía (semana 24 -30)			
Dexametasona	10 mg/m2/d	VO	1-22/29
Vincristina	2 mg/m2	IV	1,8,15,22
Daunorubicina	30 mg/2	IV	1,8,15,22
L-asparaginasa	30000 IE/m2	IV/IM	1,8,15,22
6-Tioguaína	60 mg/m2	VO	29-42
Ciclofosfamida	1000 mg/m2	IV	29
Citarabina	75 mg/m2	IV	31-34 ; 38-41
Metotrexate	10-12 mg	IT	31, 38
Mantenimiento (semana 32- año 2)			
6-Mercaptopurina	75 mg/m2	VO	Por 2 años
Metotrexate	20 mg/m2	VO	Semanal por 2 años
Metotrexate	5 g/m2	IV	1,57,113,169,225
Prednisona	60 mg/m2	VO	29,85,141,197,253
Vincristina	2 mg/m2	IV	29,85,141,197,253
Metotrexate	10-12 mg	IT	1,57,113,16,225

**The Pediatric Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology 92
(NOPHO92) Treatment Protocol (185)**

	Dosis	Vía	Día
Grupo de alto riesgo			
Inducción (semanas 0-7)			
Intensificación temprana (semana 7-14)			
Consolidación 1HR (Semana 16-26)			
Metotrexate	8 g/m ²	IV	1, 43
Citarabina	2 mg/m ² /12h	IV	22-24; 64-66
Metotrexate	10-12 mg	IT	1, 43
Mantenimiento (semana 28-35)			
Prednisona	40 mg/m ²	VO	1-8; 29-35
Vincristina	2 mg/m ²	IV	1,29
6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	1 - 57
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	1-50 (Semanal)
Intensificación tardía (semana 36-42) como en riesgo intermedio			
Consolidación 2 (semana 44-62)			
Metotrexate	8 g/m ²	IV	1, 99
Citarabina	2 mg/m ² /12h	IV	22-24; 120-122
Metotrexate	10-12 mg	IT	1, 99
Vincristina	2 mg/m ²	IV	49-71
6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	43-98
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	43-91 (Semanal)
Mantenimiento (semana 64- 2 años)			
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1,57,113,169,225
Vincristina	2 mg/m ²	IV	1,57,113,169,225
Metotrexate	10-12 mg	IT	1,57,113,169,225
6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	Por 2 años
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	Semanal por 2 años
Grupo de muy alto riesgo			
Semanas 0-42 similar a grupo de alto riesgo			
Tratamiento SNC (semana 44-46)			
Radioterapia holocraneana	18 Gy		1 - 15
6-Mercaptopurina	50-75 mg/m ²	VO	1 - 29
Metotrexate	12 mg	IT	1, 8, 15

The Pediatric Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology 92 (NOPHO92) Treatment Protocol (185)

	Dosis	Vía	Día
Mantenimiento (semana 48-95)			
6-Tioguaína	300 mg/m ²	VO	1 - 4
Metotrexate	12 mg	IT	1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	5
Hidroxiurea	2400 mg/m ²	VO	15 - 18
Daunorubicina	30 mg/m ²	IV	19
Metotrexate	10 mg/m ²	VO	29 - 32
Carmustine	150 mg/m ²	IV	33
Citarabina	30 mg/m ²	IV	43 - 46
Vincristina	2 mg/m ²	IV	47
Mantenimiento (semana 96 - 2 años)			
6-Mercaptopurina	75 mg/m ²	VO	Diaría Por 2 años
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	Semanal por 2 años

¹ Pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo se administra como prefase.

² Pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo se administra Doxorubicina en días 1, 8, 22 y 36.

Tabla 9. FRALLE 93

FRALLE 93 (186)			
	Dosis	Vía	Día
Inducción			
Daunorubicina	40 mg/m ²	IV	8,15,22
Daunorubicina ¹	40 mg/m ²	IV	8,9,10,15
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	8,15,22,29
Aparaginasa	10000 U/m ²	IV	22,24,26,28,30,32
Prednisona	30 mg/m ²	VO/12h	1 - 7
Prednisona	13,3 mg/m ²	VO/8h	8 - 21
Metotrexate	12 mg	IT	1,8,15
Citaraina	70 mg	IT	1,8, 15
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,8, 15
Consolidación			
Etoposido	150 mg/m ²	IV	1,8,15
Citarabina	30 mg/m ²	SC c/12h	1,2,8,9,15,16
Tioguanina	60 mg/m ²	VO	1 - 21
Vincristina	1,5 mg/m ²	IT	29
Prednisona	13,3 mg/m ²	VO/8h	28 - 36
ó-Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	29 - 50
Metotrexate	25 mg/m ²	VO	29,36,43
Metotrexate	12 mg	IT	1,15,29,43
Citarabina	70 mg	IT	1,15,29,43
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,15,29,43
Intensificación tardía 1			
Vindesina	3 mg/m ²	IV	1,8,15
Doxorubicina	25 mg/m ²	IV	1,8,15
L-Asparaginasa	6000 U/m ²	IV	1,3,5,8,10,12
Dexametasona	3,3 mg/m ²	IV/8h	1 al 14
Etoposidio	150 mg/m ²	IV	29,36, 43
Citarabina	30 mg/m ²	SC/12h	29,30,36,37,43,44
Tioguanina	60 mg/m ²	VO	29-49
Metotrexate	12 mg	IT	1,15,29,43
Citaraina	70 mg	IT	1,15,29,43
Metilprednisolona	20 mg	IT	1,15,29,43

FRALLE 93 (186)

	Dosis	Vía	Día
Mantenimiento			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1,29
Prednisona	13,3 mg/m ²	VO/8h	1-8; 29-36
Metotrexate	25 mg/m ²	VO	1,8,15,22,29,36
6-Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	1 - 49
Metotrexate	12 mg	IT	1
Citaraina	70 mg	IT	1
Metilprednisolona	20 mg	IT	1
Radioterapia holocraneal	1800 cGy		40-55
Intensificación tardía 2			
Vindesina	3 mg/m ²	IV	1,8,15
Daunorubicina	30 mg/m ²	IV	1,8,15
Asparaginasa	6000 UI/m ²	IV	1,3,5,8,10,12
Prednisona	13,3 mg/m ²	IV/3h	1 - 14
Etoposido	150 mg/m ²	IV	29,43
Citarabina	30 mg/m ²	IV/12h	29,30,43,44
Tioguanina	60 mg/m ²	VO	29-49
Mantenimiento			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1,29,57,85,113,141
Prednisona	13,3 mg/m ²	IV/8h	1-7, 29-35, 57-63, 85-91, 113-119, 141-147
6-Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO	8-28, 36-56, 64-84, 92-112, 120-140, 148 hasta 18 meses
Metotrexate	25 mg/m ²	VO	Semanal hasta 18 meses

¹ Se administra este protocolo de Daunorubicina si hay respuesta lenta a corticosteroides.

9.2.2. Protocolos de tratamiento de pacientes menores de 60 años con LLA

Tabla 10. GRAALL 2003

GRAALL-2003 (187)			
	Dosis	Vía	Día
Prefase			
Prednisona	60 mg/m ² /d	VO	-7 a -1
Metotrexate	15 mg	IT	-7 a -4
Inducción			
Prednisona	60 mg/m ² /d	VO	1 a 14
Danorubicina	50 mg/m ² /d	IV	1,2,3
Danorubicina	30 mg/m ² /d	IV	15,16
Vincristina	2 mg/d	IV	1,8,15,22
L-asparaginasa	6000 U/m ² /d	IM	8,10,12,20,22,24,26,28
Ciclofosfamida	750 mg/m ² /d	IV	1
Ciclofosfamida ¹	750 mg/m ² /d	IV	15
Ciclofosfamida ¹	500 mg/m ² /12h	IV	15,16
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	Desde día 17 hasta recuperación
Rescate			
Ida	12 mg/m ² /d	IV	1,3
Citarabina	2 g/m ² /12h	IV	1,4
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	Desde día 9 hasta recuperación mieloide
Bloques de consolidación^{2 4}			
Bloque 1,4,7³			
Citarabina	2 g/m ² /12h	IV	1,2
Dexametasona	10 mg/12h	IV	1,2
L-asparaginasa	10000 U/m ² /d	IM	3
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	4 a 13
Bloques 2,5,8³			
Metotrexate	3 g/m ² /d	Inf continua	15
Leucovorin	100 mg	IV	16
Vincristina	2 mg/d	IV	15

GRAALL-2003 (187)

	Dosis	Vía	Día
L-asparaginasa	10000 U/m ² /d	IV	16
6-MP	60 mg/m ² /d	VO	15 a 21
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	22 a 27
Bloques 3,6,9³			
Ciclofosfamida	500 mg/m ² /d	IV	29,3
Etoposido	75 mg/m ² /d	IV	29,3
Metotrexate	25 mg/m ²	IT	29
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	Desde día 31 hasta recuperación mieloide

Intensificación tardía (entre bloques de consolidación 6 y 7)

Pacientes con RC después de inducción

Prednisona	40 mg/m ² /d	VO	1 - 14
Vincristina	2 mg	VO	1,8,15
Daunorubicina	30 mg/m ² /d	IV	1 - 3
L-asparaginasa	6000 U/m ² /d	IV	8,10,12,18,20,22
Ciclofosfamida	500 mg/m ² /12h	IV	15
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	Si PMN <500cel/ uL hasta recuperación mieloide

Pacientes con RC después de rescate

Idarrubicina	9 mg/m ² /d	IV	1-3
Citarabina	2 mg/m ² /12h	IV	1-4
Filgastrim	300 ug/m ² /d	SC	Desde día 9 hasta recuperación mieloide

Mantenimiento

Prednisona	40 mg/m ² /d	VO	Días 1-7 del mes por 12 meses
Vincristina	2 mg	VO	Días 1 del mes por 12 meses
Metotrexate	25 mg/m ² /sem	VO	Por 24 meses
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /d	VO	Por 24 meses

Tratamiento SNC

Profilaxis

Triple IT

GRAALL-2003 (187)

	Dosis	Vía	Día
Metrotekte	15 mg	IT	Días 1- y 8 de inducción
Citarabina	40 mg	IT	; día 29 de cada bloque de consolidación; Día 1 de intensificación tardía
Metilprednisolona	40 mg	IT	
Irradiación craneal	18 Gy		Antes de mantenimiento +6-MP 60mg/m2 durante irradiación
Pacientes con compromiso SNC			
Triple IT			8 durante día -7 a 21 de inducción; 4 dosis durante los primeros dos bloques de consolidación; una dosis el día 29 de los bloques 3 y 6
Irradiación craneal	15 Gy		Antes de trasplante
	24 Gy		Antes de mantenimiento + 6-MP 60mg/m2 durante irradiación

¹ Dosis de Ciclofosfamida de 750 mg/m2 en día 15 para pacientes con buena respuesta temprana y 500 mg/m2/12h días 15 y 16 para pacientes con pobre respuesta temprana.

² Se inicia consolidación cuando PMN>1000 y plaquetas >100,000 cel/ul; AST, ALTson menos de 2,5 veces su límite superior; aclaramiento de Cr >60ml/min y albumina sérica 25 g/L.

³ Los bloques de consolidación 1-3 y 4-6 deben ser administrados cada 2 semanas sin importar la recuperación del hemograma.

⁴ Se ofrece trasplante alogénico a todos los pacientes de alto riesgo que logran RC. Según disponibilidad de donante se realiza trasplante alogénico después de 3° o 6° bloque de consolidación.

Tabla 11. GIMEMA 0288

GIMEMA 0288 (188)				
	Dosis		Vía	Día
Prefase				
Prednisona	20-60	mg/m ²	VO	-7 a -1
Inducción Fase 1				
Ciclofosfamida	800	mg/m ²	IV	1,2
Daunorrubicina	40	mg/m ²	IV	1,8,15,22
Vincristina	2	mg/m ²	IV	1,8,15,22
Prednisona	60	mg/m ²	VO	1-14
Prednisona	40	mg/m ²	VO	15-31
L-asparaginasa	6000	U/m ²	IV	22-31
Rescate¹				
Citarabina	1000	mg/m ²	Inf. Continua	33-36
Mitoxantrona	6	mg/m ²	IV	33-36
Prednisona	40	mg/m ²	VO	32-39
Inducción fase 2				
Vincristina	2	mg/m ²	IV	32
Mitoxantrona	10	mg/m ²	IV	32-34
Prednisona	40	mg/m ²	VO	32-39
Intensificación²				
L-VAMP x 3 ciclos				
Vincristina	1,5	mg/m ²	IV	1
Metotrexate	1000	mg/m ²	Inf.continua	1
Citarabina	100	mg/m ²	IV	1
Citarabina	400	mg/m ²	Inf. Continua	1
Dexametasona	10	mg/m ²	IV	1-5
VM-26 + CA 4 c dosis				
Teniposido	165	mg/m ²	IV	1,5,9,13
Citarabina	300	mg/m ²	IV	1,5,9,13
Consolidación: cada ciclo x3 ³	10	mg/m ²	IT	31,38,45,52
A				
Ciclofosfamida	800	mg/m ²	IV	1
Citarabina	75	mg/m ²	SC	3-10

B	1,5 mg/m ²	IV	1,8,15,22
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1
Daunorrubicina	40 mg/m ²	IV	1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	1-7

C

Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	8
Mitoxantrona	10 mg/m ²	IV	8-10
Prednisona	40 mg/m ²	VO	8-15

D

Teniposido	165 mg/m ²	IV	1,5
Citarabina	300 mg/m ²	IV	1,5

E

L-VAMP

Mantenimiento⁴

Metotrexate	30 mg/m ²	IM	1,8,15
6-Mercaptopurina	70 mg/m ²	VO	1-21
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	22,29
Prednisona	40 mg/m ²	VO	22-36

Profilaxis SNC⁴

Metotrexate	12 mg	IT
Metilprednisolona	40 mg	IT

¹ En la valoración día +32 a los pacientes sin RC se ofrece tratamiento de rescate.

² La intensificación consiste en 3 ciclos de L-VAMP seguidos por 4 dosis de teniposio + Citarabina junto con rescates con folinato.

³ Se administran 3 veces cada ciclo de consolidación (A,B,C,D,E) con un tiempo aproximado de 6 meses.

⁴ Profilaxis SNC se administra durante inducción (días 0, 8, 15, 22), mensualmente durante la intensificación y post-intensificación para un total de 16 dosis, asociado a altas dosis de MTX dados durante los 3 ciclos de L-VAMP.

Tabla 12. The Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group

The Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group (42)			
	Dosis	Vía	Día
Inducción fase 1⁴			
Metotrexate ¹	10 mg/m ²	IT	1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	1
Vincristina	2 mg	IV	1
Citarabina	3 mg/m ² /12h	IV	1 - 3
Betametasona	20 mg/m ²	VO	1 - 5
Consolidación 1 o inducción 2			
Vincristina	2 mg	IV	1
Amsacrina	200 mg/m ²	IV	1 - 3
Citarabina	3 g/m ²	IV	1 - 4
Betaetasona	20 mg/m ²	VO	1 - 5
Consolidación 2			
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1
Daunorubicina	30 mg/m ²	IV	1 - 2
Etoposido	100 mg/m ²	IV	1 - 5
Betametasona	20 mg/m ²	VO	1 - 5
Consolidación²			
Vincristina	2 mg	IV	1
Amsacrina	200 mg/m ²	IV	1 - 2
Citarabina	3 g/m ²	IV	1 - 3
Betaetasona	20 mg/m ²	VO	1 - 5
Mantenimiento (2 años)³			
6-Mercaptopurina	50-75 mg/m ²	VO	Diario
Metotrexate	5-oct mg/m ²	VO	1 dosis semanal
Primera reinducción			
Daunorubicina	40 mg/m ²	IV	1
Vincristina	2 mg	IV	1
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1 - 7
Segunda reinducción			
Citarabina	60 mg/m ²	SC	1 - 5

Tioguanina	80 mg/m ²	VO	1 - 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1 - 5

¹ Metotrexate IT máximo 15 mg dosis.

² Se administra esta consolidación si se requiere administración de Inducción 2.

³ El mantenimiento solo se administra a los pacientes que no fueron trasplantados.

⁴ La profilaxis SNC consiste en la inclusión de citarabina IV a altas dosis en los bloques de tratamiento y 6 dosis de metotrexate IT.

Tabla 13. PETHEMA ALL-AR-03

PETHEMA ALL-AR-03 (187)			
	Dosis	Vía	Día
Inducción estandar			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1,8,15,22
Daunorrubicina	60 mg/m ²	IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m ²	IV/VO	1-28
Inducción intensiva¹			
Vincristina	1,5 mg/m ²	IV	1,8,15,22
Daunorrubicina	60 mg/m ²	IV	1,8
Prednisona	60 mg/m ²	IV/VO	1-28
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	15-17
Citarabina	2000 mg/m ²	IV por 12h	18,19
Profilaxis SNC			
Metotrexate	15 mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
Citarabina	30 mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
Hidrocortisona	20 mg	IT	1,28,49,77,105,175,203,231,259,287,315
Consolidación temprana ¹			
Vincristina	2 mg/m ²	IV	1,8
Prednisona	20 mg/m ²	IV/VO	1,5
	10 mg/m ²	IV/VO	6
	5 mg/m ²	IV/VO	7
	2,5 mg/m ²		8
Metotrexate	3 g/m ²	IV	1
Citarabina	2 g/m ²	IV por 12h	5

PETHEMA ALL-AR-03 (187)

	Dosis		Vía	Día
Lasparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mercaptopurina	100	mg/m2	VO	1-5
Consolidación temprana 2				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Prednisona	20	mg/m2	IV/VO	1,5
	10	mg/m2	IV/VO	6
	5	mg/m2	IV/VO	7
	2,5	mg/m2		8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Ciclofosfamida	150	mg/m2	IV	1-5
Lasparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mitoxantrona	12	mg/m2	IV	5
Consolidación temprana 3				
	2			
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
	10	mg/m2	IV/VO	6
	5	mg/m2	IV/VO	7
	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	1-2
Teniposido	150	mg/m2	IV	3-4
Lasparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Consolidación tardía 1²				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
	10	mg/m2	IV/VO	6
	5	mg/m2	IV/VO	7
	2,5	mg/m2	IV/VO	8
Metotrexate	3	g/m2	IV	1
Citarabina	2	g/m2	IV por 12h	5
Lasparaginasa	25000	U/m2	IV/IM	5
Mercaptopurina	100	mg/m2	VO	1-5
Consolidación tardía 2				
Vincristina	2	mg/m2	IV	1,8
Dexametasona	20	mg/m2	IV/VO	1-5
	10	mg/m2	IV/VO	6

PETHEMA ALL-AR-03 (187)

	Dosis	Vía	Día
	5 mg/m ²	IV/VO	7
	2,5 mg/m ²	IV/VO	8
Metotrexate	3 g/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	150 mg/m ²	IV	1-5
L-asparaginasa	25000 U/m ²	IV/IM	5
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	5
Consolidación tardía 3	1,5 mg/m ²	IV	1
Dexametasona	20 mg/m ²	IV/VO	1-5
	10 mg/m ²	IV/VO	6
	5 mg/m ²	IV/VO	7
	2,5 mg/m ²	IV/VO	8
Citarabina	2 g/m ²	IV por 12h	1-2
Teniposido	150 mg/m ²	IV	3-4
L-asparaginasa	25000 U/m ²	IV/IM	5
Mantenimiento			
Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Diario
Metotrexate	15 mg/m ²	IM	Semanal

¹ Aquellos pacientes sin buena respuesta citológica (<10% de blastos e MO al día 14 o medula aplásica sin blastos) reciben inducción intensificada.

² Pacientes con pobre respuesta citológica en MO o EMR(+) >5x10⁻⁴ fueron asignados a trasplante alogénico si tienen donante HLA idéntico. Aquellos con buena respuesta citológica y EMR (-) al final de la consolidación, recibieron consolidación tardía y mantenimiento por 2 años.

Tabla 14. LALA – 94

LALA 94 (54)			
	Dosis	Vía	Día
Inducción fase 1 (sem 1-4)			
Idarubicina ¹	9 mg/m ²	IV	1,2,3,8
Daunorrubicina ¹	30 mg/m ²	IV	1-3, 15-16
Vincristina	2 mg	IV/12h	1,8,15,22
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	1,8
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-7, 15-21
Metotrexate	15 mg	IT	1,8,15,22
Citarabina	40 mg	IT	1,8,15,22
Metilprednisolona	40 mg	IT	1,8,15,22
Tratamiento post-inducción			
Brazo A: consolidación intensiva temprana (días 28-35)²			
Citarabina	2x1000 mg/m ²	IV	1,2,3,4
Mitoxantrona	10 mg/m ²	IV	3,4,5
Brazo B: consolidación intensiva temprana (días 28-35)			
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1,15,29
Citarabina	75 mg/m ²	IV	3-6,10-13,17-20
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-28
Mantenimiento			
Metotrexate/Asparaginasa(9 ciclos días 75,90,220,304,88 y meses 16,20,24,,28)			
Metotrexate	1500 mg/m ²	IV	1
Asparaginasa	10000 U/m ²	IV	2
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Parar por una semana
Metotrexate	15 mg/m ²	IM	Antes del siguiente ciclo
Ciclofosfamida/Citarabina (días 105,262,346 y meses 14,18,22,26,30)			
Ciclofosfamida	1 g/m ²	IV	1
Citarabina	500 mg/m ²	IV	1
6-Mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	Parar por una semana
Metotrexate	15 mg/m ²	IM	Antes del siguiente ciclo
VAD (2 ciclos: días 10,190)			
Doxorubicina	12 mg/m ²	IV	1-4
Vincristina	0,4 mg	IV	1-4
Dexametasona	40 mg	IV	1-4

LALA 94 (54)

	Dosis	Vía	Día
Radioterapia			
Radioterapia craneal	1800 cGy		130
Triple IT (MTx+AraC+MP)			35, 130, 160, 190

¹ En el estudio original se aleatorizó la administración de antraciclicos.

² Pacientes de riesgo estándar aleatorizados a un brazo de tratamiento.

Tabla 15. Hyper-CVAD

HYPERCVAD (17)

	Dosis	Vía	Día
Ciclos 1,3,5,7			
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	IV/12h	1-3
Vincristina	2 mg/m ²	IV	4, 11
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	4
Dexametasona	40 mg/m ²	IV	1-4, 11-14
Ciclos 2,4,6,8			
Metotrexate	200 mg/m ²	IV	1
Metotrexate ¹	800 mg/m ²	IV	1
Citarabina	3 g/m ²	IV/12h	2,3
Metilprednisolona	50 mg	IV/12h	1-3
Profilaxis SNC ²			
Metotrexate	12 mg	IT	2
Citarabina	100 mg	IT	8

Mantenimiento (2 años)

Mercaptopurina	50 mg	VO/8h	Diario
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	Semanal
Prednisona	200 mg/d	VO	5 veces al mes
Vincristina	2 mg	IV	Mensual

¹ Se inicia infusión de MTX 200 mg/m² en 2 horas seguido de infusión de 800 mg/m² en 22 horas en el día 1. 24h después de terminar la administración de MTX se inicia rescate con folinato con 15 mg cada 6 horas.

² Pacientes con alto riesgo de compromiso SNC reciben 16 IT; pacientes de bajo riesgo reciben 4 IT; pacientes sin conocimiento del riesgo reciben 8 IT.

Anexo 1. Indicadores

Tabla 1. Indicadores

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (C910)	LEUCEMIA
<p>El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa es la estrategia posremisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. En pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa se sugiere considerar el uso de trasplante alogénico de acuerdo a el balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual.</p>	<p>Recomendación trazadora</p>
<p>Proporción de trasplantes alogénicos</p>	<p>Nombre del Indicador</p>
<p>Hace referencia a la estrategia posremisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo en pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión.</p>	<p>Definición</p>
<p>Número de trasplantes alogénicos realizados</p>	<p>Qué se mide</p>
<p>Número de pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa que son sometidos a trasplantes alogénicos</p>	<p>Numerador</p>
<p>Total de pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa</p>	<p>Denominador</p>
<p>Todos los pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa</p>	<p>A quién se le mide</p>
<p>Semestral</p>	<p>Periodicidad</p>
<p>Proporción</p>	<p>Se mide en números absolutos o proporciones?</p>
<p>EPS según reportes de IPS de la red adscrita</p>	<p>Fuente</p>
<p>Bases de datos institucionales, RIPS, Resolución 247 de 2014, Revisión de historias clínicas</p>	<p>Forma de Medición</p>
<p>Confiables, datos suministrados por las IPS.</p>	<p>¿Qué tan completos y confiables son los datos?</p>
<p>Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrado laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.</p>	<p>¿ Existen alertas/ problemas/ limitaciones?</p>
<p>Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.</p>	<p>¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?</p>
<p>75% año 1, 90% año 2, 100% año 3</p>	<p>Meta</p>
<p>Proceso</p>	<p>Tipo de Indicador</p>

MIELOIDE AGUDA (C929)

Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto
Proporción de consolidación
Para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto se sugiere realizar consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad.
Número de trasplantes alogénicos realizados con donante intrafamiliar idéntico.
Número de pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad, que tienen un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio ó alto y que son sometidos a trasplante alogénico
Total de pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad
Todos los pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años en primera remisión completa de la enfermedad
Semestral
Proporción
EPS según reportes de IPS de la red adscrita
ases de datos institucionales, RIPS, Resolución 247 de 2014, Revisión de historias clínicas
Confiables, datos suministrados por las IPS.
Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.
Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.
75% año 1, 90% año 2, 100% año 3
Proceso

MIELOIDE AGUDA (C929)

En los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante

Preparación de trasplante con otros tipos de donante

Hacer referencia a la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante en los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico.

Número de trasplantes realizados con otros tipos de donantes.

Número de pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, que son sometidos a trasplantes realizados con otros tipos de donantes

Total de pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto

Todos los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto

Semestral

Preparación

EFS según reportes de IPS de la red adscrita

Base de datos institucionales, RIPS, Resolución 247 de 2014, Revisión de historias clínicas

Confiabiles, datos suministrados por las IPS.

Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.

Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.

7.5% año 1, 90% año 2, 100% año 3

Proceso

MIELOIDE CRÓNICA (C921)

Los pacientes con IMC (P21) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberán ser considerados candidatos a trasplante alogénico (41 01 00). Se recomienda realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir o valoración en centros especializados.
Proporción de estudios de HLA
Los pacientes con IMC (P21) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberán ser considerados candidatos a trasplante alogénico motivo por el cual se recomienda que a éstos pacientes se les realice estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico.
Número de estudios HLA realizados.
Número de pacientes con IMC (P21) en fase acelerada o crisis blástica en quienes se realizan estudios de HLA para evaluar posibilidad de trasplante alogénico.
Total de pacientes diagnosticados con IMC (P21) en fase acelerada o crisis blástica
Todos los pacientes diagnosticados con IMC (P21) en fase acelerada o crisis blástica
Semestral
Proporción
EPS según reportes de IPS de la red adscrita
Bases de datos institucionales, RIPS, Resolución 247 de 2014, Revisión de historias clínicas
Confiables, datos suministrados por las IPS.
Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad. Requiere seguimiento del paciente en centros especializados.
Realización de las pruebas protocolarias para el control de calidad interno y externo en laboratorios especializados.
75% año 1, 90% año 2, 100% año 3
Proceso

MIELOIDE CRÓNICA (C921)

Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (C921) que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación Nilotinib (L01XE08), Dasatinib (L01XE06), Ponatinib (L01XE24) si presentan falla (ver tabla con definiciones) o intolerancia al tratamiento.

Proporción de cambio a inhibidor de segunda generación

Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación (Nilotinib(L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24)) si presentan falla según la definición de la guía o intolerancia al tratamiento.

Tipo de medicamento inhibidor de segunda generación suministrado

Número de pacientes con LMC (P21) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento y que son cambiados a un inhibidor de segunda generación Nilotinib (L01XE08); Dasatinib (L01XE06); Ponatinib (L01XE24)

Total de pacientes con LMC (P21) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento

Todo los pacientes con LMC (P21) en fase crónica, que iniciaron tratamiento de primera línea con Imatinib y que presentan falla o intolerancia al tratamiento

Semestral

Proporción

EPS según reportes de IPS de la red adscrita

Base de datos institucionales, RIPS, Resolución 247 de 2014, Revisión de historias clínicas

Confiabiles, datos suministrados por las IPS.

Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.

Se sugiere seguimiento a pacientes con falla o intolerancia al tratamiento inicial de primera línea.

75% año 1, 90% año 2, 100% año 3

Proceso

Tabla 2. Criterios de calidad de los indicadores

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (C910)		LEUCEMIA	
El trasplante alogénico en pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa es la estrategia posremisión que produce mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad a largo plazo, pero se relaciona con un incremento de la mortalidad no relacionada con recaída. En pacientes adultos con LLA (C910) en primera remisión completa se sugiere considerar el uso de trasplante alogénico de acuerdo a el balance de riesgos y beneficios en cada caso de forma individual.		Recomendación trazadora	
Proporción de trasplantes alogénicos		Nombre del Indicador	
SI	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	A. Importancia y relevancia	
SI	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?		
SI	A3. Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?		
SI	B1. ¿ Mide el indicador realmente el hecho?	B. Validez	
SI	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	
SI	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?		
SI	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	D. Significado ¿Qué información refleja el indicador, y cuál es su precisión?	
SI	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Esta información aporta investigación adicional o una conducta?		
SI	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?		
SI	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?		
SI	E1. ¿ Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte como actuar ante los resultados del indicador?	E. Implicaciones ¿Cuál ante el resultado?	
SI	E2. ¿ El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?		
SI	E3. ¿ La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?		

MIELOIDE AGUDA (C929)

<p>En los pacientes con LMA (C920) con riesgo citogenético alto y que no tengan un donante intrafamiliar idéntico, se sugiere considerar la posibilidad de trasplante con otros tipos de donante</p>	<p>Se recomienda consolidación con trasplante alogénico en la primera remisión completa de la enfermedad para aquellos pacientes con leucemia mieloide aguda menores de 60 años que tengan un donante intrafamiliar idéntico y riesgo citogenético intermedio o alto</p>
<p>Proporción de trasplante con otros tipos de donante</p>	<p>Proporción de consolidación</p>
SI	SI

MIELOIDE CRÓNICA (C921)

<p>Los pacientes con leucemia mielóide crónica en fase crónica (C921) que iniciaron tratamiento de primera línea con imatinib, deben ser cambiados a un inhibidor de segunda generación (Nilotinib [O1XE08], Dasatinib [O1XE06], Ponatinib [O1XE47]) si presentan falta de tolerancia al tratamiento.</p>	<p>Los pacientes con LMC (921) en fase acelerada o crisis blástica presentan una reducción de la supervivencia y deberían ser considerados candidatos a trasplante alogénico (410100). Se recomienda realizar estudios de HLA tan pronto se verifique el diagnóstico y remitir a valoración en centros especializados.</p>
<p>Proporción de cambio a inhibidor de segunda generación</p>	<p>Proporción de estudios de HLA</p>
SI	SI

Anexo 2. Participantes consenso

NOMBRE COMPLETO	INSTITUCIÓN
CLAUDIA CASAS	HOSPITAL SAN JOSÉ
VIRGINIA ABELLO	HOSPITAL SAN JOSÉ
MARIA VICTORIA HERRERA	HOSPITAL SAN IGNACIO
ALICIA HENAO	ASTORGA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA
ANDRES AVILA	ASTORGA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA
JOAQUIN ROSALES	FUNDACIÓN VALLE DE LILI
MARIO PEREIRA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARCOS ARANGO	HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE
MARIA NELLY DE ARBOLEDA	HOSPITAL SAN IGNACIO
PAULA PINZON	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CAROLINA FAJARDO	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JUAN CAMILO FUENTES	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CARMEN LUCIA ROA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTHA LUCIA DIAZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JOSE DOMINGO TORRES	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN VICENTE FUNDACIÓN
JUAN FELIPE COMBARIZA	HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE
LEONARDO ENCISO OLIVERA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CLAUDIA DEL PILAR AGUDELO	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTHA DAZA	TORRE MEDICA DEL MAR
JOSÉ MARÚN CHAGIN	CENTRO CANCEROLÓGICO DEL CARIBE
CARLOS DANIEL BERMUDEZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ALEJANDRO REYES	HOSPITAL MILITAR
WILLIAM MANTILLA	FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
HUMBERTO MARTINEZ	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
MARTIN CAÑON	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JULIO CESAR SOLANO	HOSPITAL SAN IGNACIO
DIANA RIVERA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
JHONY ALBERTO CARDENAS	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ALEJANDRO OSPINA	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CLAUDIA SOSSA	FOSCAL
MIRYAM RODRIGUEZ	FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ

**Guía de práctica clínica para la detección,
tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica
y mieloide en población mayor de 18 años.**



GOBIERNO DE COLOMBIA

gpc.minsalud.gov.co