

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2018

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL ADULTO

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-IMSS-142-18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL

MTRO. TUFFIC MIGUEL OTEGA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. EFRAÍN ARIZMENDI URIBE

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL

DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

DRA. ITALY ADRIANA ARVIZU

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD

DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; **2018**.

Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-142-08/ER.pdf>

Actualización: **Parcial**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2018

COORDINACIÓN				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematóloga Pediatra	IMSS	Coordinadora Programas Médicos/Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Cd de México.	Asociación Mexicana Estudio de Hematología (AMEH)
Dra Cindy Ledesma Cruz	Hematología	IMSS	Médico de base/HGR #1, Dr. Carlos Mc Gregor. Cd de México.	AMEH
AUTORÍA				
Dra. Adolfina Bergés García	Hematóloga Pediatra	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos/Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Cd de México.	AMEH
Dra Rosa Elva De León Cantú.	Hematología	IMSS	Médico de base/UMAE HE-#25, Monterrey, NL.	AMEH
Dra Cindy Ledesma Cruz	Hematología	IMSS	Médico de base/HGR #1, Dr. Carlos Mc Gregor. Cd de México.	AMEH
Dra Carolina García Castillo	Hematología	SEDENA	Médico de base/Hospital Central Militar. Cd de México.	AMEH
Dra. María Teresa García Lee	Hematología	IMSS	Médico de base/HGR #1, Dr. Carlos Mc Gregor. Cd de México.	AMEH
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Dr. Dra. Adolfina Bergés García	Hematóloga Pediatra	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos/Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Cd de México.	AMEH
Dr. Carlos Martínez Murillo	Hematología	Secretaría de Salud	Profesor Titular curso de Especialidades Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga. Cd. de México	AMEH
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Erick Crespo Solis	Hematología	Secretaría de Salud	Médico de base/Hospital de Alta Especialidad. Cd. Victoria, Tam.	AMEH
Dra. Martha Patricia Oropeza Martínez	Hematología	Institución Privada.	Centro Médico Del Valle. Cd. de México	AMEH
REVISIÓN				
Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>	<Academia>

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales	6
1.1.	Metodología	6
1.1.1.	Clasificación	6
1.2.	Actualización del año 2010 al 2018	7
1.3.	Introducción	8
1.4.	Justificación.....	9
1.5.	Objetivos.....	10
1.6.	Preguntas clínicas	11
2.	Evidencias y Recomendaciones	12
2.1	Diagnóstico	13
2.1.1	<i>¿Cuáles son los datos clínicos y de laboratorio que hacen sospechar LLA?</i>	13
2.1.2	<i>¿Las manifestaciones clínicas del paciente orientan hacia diagnóstico del subtipo de LLA?</i>	13
2.1.3	<i>¿Cuales son los estudios mínimos necesarios para confirmar el diagnóstico de LLA?</i> ¡Error! Marcador no definido.	
2.1.4	<i>¿Con la realización de estudios de inmunofenotipo y genéticos en comparación con solo estudios morfológicos se realiza un diagnóstico más preciso?</i>	14
2.1.5	<i>¿ Los estudios de inmunofenotipo y genéticos en comparación con la evaluación morfológicas favorecerán un mejor resultado en los pacientes?</i>	15
2.2	Pronóstico.....	17
2.2.1	<i>¿Qué factores pueden influir en el pronóstico del paciente con LLA?</i>	17
2.3	Tratamiento.....	21
2.3.1	<i>¿El tratamiento en LLA dirigido de acuerdo a la clasificación da mejores resultados que un tratamiento estándar?</i>	21
2.3.2	<i>Tratamiento según Edad</i>	24
2.3.3	<i>Tratamiento de acuerdo a marcadores específicos</i>	27
2.3.4	<i>Cuando transplantar al adulto con LLA</i>	30
2.3.5	<i>Tratamiento para adulto con LLA en recaída o refractaria</i>	31
3.	Anexos	33
3.1.	Algoritmos	33
3.2.	Cuadros o figuras.....	37
3.3	Listado de Recursos	55
3.3.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i>	55
3.4	Protocolo de Búsqueda	63
3.4.1.	<i>Búsqueda de Guías de Práctica Clínica</i>	63
3.4.2.	<i>Búsqueda de Revisiones Sistemáticas</i>	64
3.4.3.	<i>Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***</i>	64
3.5	Escalas de Gradación	66
3.6	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave	67
4	Glosario	68
5	Bibliografía	70
6	Agradecimientos	73
7	Comité Académico	74

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-IMSS-142-18	
Profesionales de la salud	Hematología
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: C91.0 Leucemia linfoblástica aguda
Categoría de GPC	Niveles de atención de la enfermedad: Secundario y Terciario Diagnóstico y Tratamiento.
Usuarios potenciales	Médicos especialistas, Estudiantes
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaría Defensa Nacional (SEDENA) Secretaría de Salud, Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología-AMEH).
Población blanco	Adolescentes a partir de los 16 años, adultos de 19-44 años, mediana edad 45-64 años, adultos mayores de 65-79 años, adultos mayores de 80 y más años, hombre y mujer.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno Federal, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: 89.0 Entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.03 Entrevista y evaluación descrita como global. 89.39 Otras mediciones y exámenes no quirúrgicos, 41.31 Aspirado de médula ósea, 77.40, biopsia de hueso pélvico, 03.31 Punción lumbar.
Impacto esperado en salud	Orientar para realizar un diagnóstico preciso y oportuno para ofrecer tratamiento dirigido de acuerdo a clasificaciones basadas tanto en estudios convencionales, como de biología molecular y citogenética para mejorar los porcentajes de remisión completa y de supervivencia libre de enfermedad. Optimizar los recursos empleados en el diagnóstico y manejo. Efectos esperados en los indicadores de salud, factibles de medición y útiles para la evaluación de la guía.
Metodología¹	Evaluación de la guía a actualizar con el instrumento AGREE II, ratificación o rectificación de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: marzo/2018 Número de fuentes documentales utilizadas: 43. Guías seleccionadas: 4. Revisiones sistemáticas: 1. Ensayos clínicos: 7 Pruebas diagnósticas: Estudios observacionales: 8 Otras fuentes seleccionadas: 23
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. Secretaría de Salud. Validación de la GPC por pares clínicos.
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Fecha de publicación: <fecha en que la guía es aprobada por el CNGPC día/mes/año>. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1A, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

1.2. Actualización del año 2010 al 2018

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. **El título** de la guía:
 - Título desactualizado: **Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda**
 - Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto**
2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
 - **Diagnóstico**
 - **Tratamiento**

1.3. Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una malignidad hematológica causada por la alteración en la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en médula ósea y sitios extramedulares (*Paul S, 2016*).

En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) en 2016 se presentaron 6590 casos nuevos y ocurrieron 1430 muertes. La incidencia ajustada por edad es de 1.7/100,000 hombres y mujeres al año. En el adulto, a diferencia de los niños, los factores predisponentes no están bien establecidos; los de mayor impacto son edad por arriba de 70 años, exposición a radiación, infecciones con virus (Virus linfotrópico T tipo 1, HTLV1, Epstein Barr, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y padecimientos mieloproliferativos (*Paul S, 2016, Hoelzer D, 2016*).

La LLA es más frecuente en la edad pediátrica, representa el 80% de las leucemias en niños y un 20% de las de los adultos (*Paul S, 2016*).

En un estudio de Gómez-Almaguer et al, en pacientes mexicanos, la leucemia linfoblástica aguda fue la más común entre los subtipos de leucemias en relación a las mieloblástica, 51% vs 49%, respectivamente. La edad promedio de presentación fue de 31 años. Se encontró un 9.6% de los pacientes presentaban cromosoma Philadelphia (Ph) positivo. La incidencia fue similar en hombres y mujeres. (*Gómez-Almaguer D, 2017*)

En México el SIN AIS reporta que las leucemias agudas son responsables de 5.6 % de todas las muertes. Representa la segunda causa de muerte en niños y adolescentes y el lugar 18 en pacientes en edad productiva (15 a 64 años de edad)

En EUA la leucemia se cura en aproximadamente en el 90% en niños y 60% en adolescentes, sin embargo en los adultos no es igual, a pesar de que puede remitir en 80-90% de los casos, sólo se curan del 20-40% de los pacientes. La supervivencia a 5 años en los adultos se ve disminuida ya que los hallazgos al diagnóstico son de mal pronóstico, existe un incremento de las comorbilidades y el desarrollo de resistencia a la quimioterapia después de la recaída (*Paul S, 2016*).

Existe la necesidad de mejorar los desenlaces en el adulto; hoy se cuenta con mejores medicamentos, se ha avanzado en la estratificación de riesgo y se conoce mejor la patogénesis, así como la incorporación de terapias blanco tanto en primera línea como de salvamento

1.4. Justificación

A pesar de que la LLA es una enfermedad maligna poco común (menos del 1% de todas las neoplasias a nivel internacional y 2% a nivel nacional) tiene un alto impacto por la pobre supervivencia de los pacientes adultos en edad productiva.

Se estima que aumentará la incidencia de esta enfermedad en pacientes adultos del 2015 al 2025. Muchos adultos presentarán recaída dentro del primer año de su diagnóstico con una media de supervivencia de 4 a 8 meses por lo que respresenta un reto la implementación de mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento. (*Katz AJ, 2015*)

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo o tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Realizar un diagnóstico preciso y oportuno**
- **Estandarizar el diagnóstico y tratamiento en todas la unidades de Salud**
- **Dar el tratamiento específico de acuerdo a la clasificación y factores pronósticos**
- **Mejorar las expectativas de vida del paciente**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

En el paciente adulto con LLA:

1. ¿Con los datos clínicos y de laboratorio, antes de realizar pruebas confirmatorias, se puede sospechar leucemia linfoblástica aguda (LLA) ?
2. ¿En LLA de estirpe B madura y T, en comparación con otros subtipos, ciertas manifestaciones clínicas pueden orientar hacia la clasificación?
3. ¿Se obtiene un diagnóstico más preciso con la realización de estudios de inmunofenotipo y genéticos en comparación con solo estudios morfológicos?
4. ¿Tomar en consideración edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo y estudios genéticos, así como respuesta a ventana de prednisona, alcanzar remisión completa en la inducción (RC) y Enfermedad Mínima Residual (EMR) influye para valorar el pronóstico? .
5. ¿Realizar estudios moleculares y de Enfermedad Mínima Residual (EMR) en el paciente con remisión hematológica orienta el pronóstico?
6. ¿Si se aplica tratamiento dirigido de acuerdo a edad, estirpe, y aberraciones cromosómicas, en comparación al tratamiento estándar, los resultados son mejores?
7. Al paciente en recaída el trasplante de células tallo hematopoyéticas mejora la supervivencia libre de enfermedad en comparación sí sólo se da tratamiento con quimioterapia?
8. En el paciente adulto con LLA refractaria o en recaída, ¿El tratamiento dirigido versus quimioterapia convencional mejora el desenlace?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE**.


Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia 

Recomendación 




Punto de buena práctica 

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊕000 GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>


2.1 Diagnóstico

2.1.1 ¿Cuáles son los datos clínicos y de laboratorio que hacen sospechar LLA?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Clínicamente los pacientes presentan síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y pérdida de peso involuntario), hemorragias, infecciones y dolor óseo. Menos del 10% de los individuos tienen manifestaciones en Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico.	4 NICE <i>Al Ustwani O, 2016</i>
	Al paciente con sospecha clínica de leucemia aguda se le realizarán los siguientes estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática completa con diferencial • Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico • Pruebas de funcionamiento hepático • Deshidrogenasa láctica (DHL) • Electrolitos séricos y tiempos de coagulación 	2++ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i>
	En la persona que presente síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y pérdida de peso involuntario), hemorragias, infecciones y dolor óseo se recomienda realizarle los siguientes estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática completa con diferencial • Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico • Pruebas de funcionamiento hepático • Deshidrogenasa láctica (DHL) • Electrolitos séricos y tiempos de coagulación Sospechar LLA si la BHC presenta citopenias o leucocitosis con predominio de linfocitos y elevación de LDH.	B NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i>

2.1.2 ¿Las manifestaciones clínicas del paciente orientan hacia diagnóstico del subtipo de LLA?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B maduras pueden presentar enfermedad extramedular (gastrointestinal, testicular). En LLA de células T se pueden encontrar tumores en mediastino con sibilancias y estridor.	4 NICE <i>Al Ustwani O, 2016</i>

	Tomar en cuenta ciertos datos clínicos para sospechar algunos subtipos de LLA, la presencia de síndrome de vena cava superior orienta a estirpe T y la infiltración extra medular gástrica a estirpe B madura.	D NICE <i>Al Ustwani O, 2016</i>
---	--	--

2.1.3 ¿Con la realización de estudios de inmunofenotipo y genéticos en comparación con solo estudios morfológicos se realiza un diagnóstico más preciso?










EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Si los exámenes basales orientan hacia LLA realizar: <ul style="list-style-type: none"> • Aspirado de Médula Ósea (AMO), es positivo para leucemia si hay $\geq 20\%$ de blastos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Morfología de blastos, con tinción de Right, ○ Inmunofenotipo por citometría de flujo y ○ Estudios genéticos. • Biopsia de hueso en caso de no tener muestra adecuada • Punción lumbar. 	4 NICE <i>Paul S, 2016</i>
	Hacer diagnóstico de LLA (clasificación por FAB) sí en médula ósea hay presencia de $\geq 20\%$ de blastos de morfología linfoide. (Ver anexo 3.2, Cuadro 1).	D NICE <i>Paul S, 2016</i>
	Históricamente el diagnóstico y clasificación de LLA se realizaban sólo con estudios de morfología de acuerdo a criterios FAB (Francia-Americana-Británica), clasificándola en L1, L2 y L3. Este sistema perdió vigencia por falta de precisión y valor pronóstico, actualmente se utiliza la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016. (Ver anexo 3.2, Cuadro 2).	2++ NICE <i>Alvarnas JC, 2015 Hoelzer D, 2016</i>
	Todos los estudios se realizarán antes de iniciar quimioterapia. Otros estudios recomendados por las guías del NCCN son Tomografía Computarizada (TC) de tórax sí existe sospecha de tumor en mediastino, ultrasonido testicular, Tomografía por Emisión de Positrones (PET por siglas en inglés). En casos de síntomas neurológicos se realizará TC o	2++ NICE <i>Alvarnas JC, 2015 Hoelzer D, 2016</i>

	Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y punción lumbar, sí aun no se ha realizado.	
	Se recomienda realizar estudios antes del inicio de tratamiento con quimioterapia. Si hay datos neurológicos realizar TC y punción lumbar. Clasificar de acuerdo a OMS revisada 2016. (Ver anexo 3.2, Cuadro 2).	B NICE <i>Arber DA, 2016</i>
	En nuestro medio recomendamos realizar los siguientes estudios de gabinete: radiografía de torax, ultrasonido abdominal, renal, ovarios y testicular según el género. En caso de que la persona presente datos neurológicos recomendamos TC cráneo.	Punto de buena práctica

2.1.4 ¿ Los estudios de inmunofenotipo y genéticos en comparación con la evaluación morfológicas favorecerán un mejor resultado en los pacientes?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Estudios de Inmunofenotipo	
	El estudio de inmunofenotipo es la piedra angular en el diagnóstico de LLA, clasifica leucemias en estirpe mieloides y linfoides. Y cada uno de estos en subtipos. Las linfoblásticas se dividen en dos grandes grupos : estirpe T y B, y a su vez se subclasifican en precursor o maduro.	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
	Los marcadores positivos para leucemias de estirpe T son: <ul style="list-style-type: none"> • TDT+ con expresión variables de CD1a, CD2, CD4, CD3, Cd5, CD7, CD8, TCR a/b o gamma-delta • los citoplásmicos CD3 y CD7 por lo general son positivos de acuerdo a la diferenciación intratímica Los marcadores de linaje B: <ul style="list-style-type: none"> • CD19, CD79a, CD22, TdT, CD10, CD20, CD24 • clgM, slg (kappa o Lambda) Siempre hay que incluir la mieloperoxidasa (MPO). Marcadores de precursores mieloides CD34, CD33, CD13, CD117. (Ver anexo 3.2, cuadro 3)	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>

	<p>Recomendamos se realice el estudio de inmunofenotipo en muestra de médula ósea. Se recomienda clasificar las leucemias linfoblásticas agudas de acuerdo a inmunofenotipo por citometría de flujo en LLA de estirpe B o T, los marcadores que orientan al diagnóstico se pueden valorar en el cuadro 3. Siempre hay que realizar el marcador de mieloperoxidasa para el diagnóstico diferencial de leucemia mieloide y bifenotípica.</p>	<p>B NICE <i>Hoelzer D, 2016</i> <i>Dworzak MN, 2018</i></p>
Estudios de citogenéticos		
	<p>Los análisis de citogenética, son importantes para caracterizar el pronóstico individual subsecuente, ofrecen una mirada de los eventos que desencadenaron la leucemia. La disparidad en el resultado está asociado a la incidencia de cariotipos favorables y no favorables. Los estudios citogenéticos influyen en el pronóstico y en la toma de decisión terapéutica.</p>	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>De acuerdo a las guías de ESMO 2016, se recomienda realizar estudios citogenéticos de manera rutinaria para obtener diagnóstico rápido, sobre todo en LLA cromosoma Filadelfia positivo (Cr-Ph+), se identifican cariotipos de riesgo intermedio-alto y alto.</p>	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>Los reportados como favorables son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(12;21) (p13;q22)/TEL-AML1, raro en adultos, hiperdiploidias, NOTCH-1/FBXW7-mutado en LALL T. <p>Los desfavorables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFA4, ABN11q23/MLL, t(1;19)(q23;p13)/PB-E2A, t(8;14). <p>(Ver anexo 3.2, cuadro 4)</p>	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>El grupo recomienda que de no tener todos los estudios genéticos que se comentan en la literatura, por lo menos se realice de manera inicial cariotipo y biología molecular para oncogen BCR/ABL.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

2.2 Pronóstico




2.2.1 ¿Qué factores pueden influir en el pronóstico del paciente con LLA?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Con los estudios de diagnóstico es posible identificar algunos factores de riesgo, que pueden ir desde los relacionados al huesped (comorbilidades) hasta los relacionados directamente con la LLA. (Ver anexo 3.2, cuadros 4 y 5)	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
	De acuerdo a ciertos factores el riesgo se clasifica en estándar y alto. Entre los factores que se consideran están edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo y estudios genéticos, así como respuesta a ventana de prednisona, alcanzar remisión completa en la inducción (RC) y Enfermedad Mínima Residual (EMR). (Ver anexo 3.2, cuadros 4 y 5)	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
	Se recomienda tomar en cuenta como factores pronóstico edad, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo y estudios genéticos, así como respuesta a ventana de prednisona, alcanzar remisión completa en la inducción (RC) y Enfermedad Mínima Residual (EMR). (Ver anexo 3.2, cuadros 4 y 5)	B NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
Edad		
	La edad es un factor de riesgo independiente, considerando que los pacientes adolescentes y adultos jóvenes (15-35 años) tienen un pronóstico más favorable que los de mayor edad, y conforme incrementa la edad empeora el pronóstico.	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
	El desenlace de la LLA está estrictamente relacionado con la edad del paciente. En la edad pediátrica se logran curas del 80-90% y va disminuyendo hasta llegar a < 10% en ancianos. Así los nuevos protocolos están adaptados a la edad. Aunque no hay un consenso uniforme, se han dividido en: <ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes y adultos jóvenes-definidos de 15/18 a 35/40 años. • Adulto-en rango de edad de 35/40 hasta 55/60 años • Adulto mayor > 55/60 años 	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>

	Pacientes frágiles no son candidatos a ninguna terapia intensiva y se consideran los de 70/75 años.	
R	Se recomienda tomar en cuenta la edad de la persona con LLA para elegir la quimioterapia, tratando de alcanzar mejores resultados con menos toxicidad.	B NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
Cuenta de leucocitos		
E	La cifra de leucocitos al diagnóstico es un factor pronóstico variable, el incremento en las cuentas confiere mal pronóstico especialmente mayor de $30/10^9/l$ para linaje B y mayor de 100,000 para linaje T, esto se asocia con una disminución en alcanzar la RC y una menor duración de la misma.	4 NICE <i>Gómez-Almaguer D, 2017</i> <i>Rowe JM, 2010</i>
E	Los pacientes con hiperleucocitosis extrema mayor de 400,000 son de alto riesgo para complicaciones graves como hemorragia en sistema nervioso central y leucostasis.	4 NICE <i>Rowe JM, 2010</i>
R	Considerar de mal pronóstico persona con LLA y cuenta de leucocitos $\geq 30,000/mm^3$ para LLA de células B y $\geq 100,000/mm^3$ para las de estirpe T. Mantener vigilancia estrecha en personas con hiperleucocitosis.	C NICE <i>Rowe JM, 2010</i>
Inmunofenotipo		
E	Se consideran de buen pronóstico LLA de estirpe B, pre-B y B común. Cuadro 4 Anteriormente la B madura se consideró de mal pronóstico, sin embargo con los tratamientos blancos moleculares como el anti-CD20, hoy se logran mejores resultados.	4 NICE <i>Rowe MJ, 2010</i>
E	La LLA de estirpe T se considera de mal pronóstico, a excepción de la T cortical no hiperleucocitaria. Hoy en día el pronóstico de esta estirpe va relacionado al comportamiento de la EMR.	4 NICE <i>Raetz EA, 2016</i>
R	Es fundamental realizar el inmunofenotipo para clasificar la LLA en estirpes B o T. Aunque el pronóstico puede variar dependiendo de otros parámetros como genéticos, EMR y el tipo de tratamiento.	C NICE <i>Rowe MJ, 2010</i> <i>Raetz EA, 2016</i>
Citogenética		



	<p>Los estudios de citogenética representan un importante paso en la clasificación de la LLA, el cariotipo convencional puede ayudar en la identificación de traslocaciones comunes, de ganancia o pérdida de material cromosómico, sin embargo la mayor limitación de esta técnica es que en algunos casos las células leucémicas fallan para entrar en metafase. (Ver anexo 3.2, cuadro 6)</p>	<p>4 NICE <i>Chiaretti S, 2014</i></p>
	<p>La técnica de FISH (siglas en inglés de fluorescence in situ hybridization), permite la visualización y detección directa de todas las anormalidades cromosómicas, con una sensibilidad de aproximadamente 99%.</p>	<p>4 NICE <i>Chiaretti S, 2014</i></p>
	<p>En la persona adulta con LLA se recomienda realizar estudios genéticos, cariotipo y FISH. (Ver anexo 3.2, cuadro 6)</p>	<p>C NICE <i>Chiaretti S, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda que si no se dispone de FISH se realice cariotipo por personal capacitado. Registrar resultados en el expediente.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Por cariotipo los factores pronósticos que se pueden valorar son alteraciones en el número de cromosomas, translocaciones y deleciones. Por esta técnica se consideran de buen pronóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidia • Tetraploidia • Delección 9p. 	<p>4 NICE <i>Chiaretti S, 2014</i></p>
	<p>Son de alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • t(9,22) • t(4,11) • t(8;14) • cariotipo complejo (5 o más anormalidades cromosómicas) o • hipodiploidia cercana a triploidia (Ho-Tr). <p>(Ver anexo 3.2, cuadro 5)</p>	<p>4 NICE <i>Chiaretti S, 2014</i> 2+ NICE <i>Hoelze D, 2016</i></p>
	<p>Considerar resultados de cariotipo para valorar factores pronósticos en LLA. (Ver anexo 3.2, cuadro 5)</p>	<p>B NICE <i>Chiaretti S, 2014</i> <i>Hoelze D, 2016</i></p>

	<p>Con los estudios genéticos por biología molecular se determina el oncogén que desencadenó la LLA. Los oncogenes pueden ser de buen y de mal pronóstico. De buen pronóstico son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEL-AML1(poco frecuente en adultos) • NOTCH-1/FBXW7. 	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>Los rearrreglos de mal pronóstico son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCR/ABL, BCR/ABL1, • BCR/ABL1 like • MLL-AFA₄ • PBX-E2A₁. • LLA-T sin la presencia de NOTCH-₁/FBXW₇. 	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
Enfermedad mínima residual		
	<p>Uno de los factores pronósticos más significativos es la presencia o no de Enfermedad Mínima Residual (EMR), después de alcanzar la remisión completa.</p>	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>La cuantificación de la EMR es el factor de riesgo principal y mejor establecido y se debe estudiar, siempre que sea posible, en toda persona con LLA. La respuesta molecular solo se puede evaluar si la persona está en remisión citológica completa. La medición se realiza por citometría de flujo o por PCR (por sus siglas en inglés de <i>Polymerase Chain Reaction</i>), este último sólo si tuviera un marcador genético. Se considera negativo sí el nivel de EMR es 10^{-3} aunque niveles menores a 10^{-4} también se pueden considerar como tal si se utilizó un citómetro de flujo con 8-12 colores.</p>	<p>2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>En un estudio realizado por Issa GC et al, concluyen que un cariotipo complejo y la alteración Ho-Tr, son factores pronósticos independientes del estado de la EMR.</p>	<p>3 NICE <i>Issa GC, 2017</i></p>
	<p>Una cohorte prospectiva, seguimiento de 10 años de 2004-2014, incluyeron 340 pacientes con LLA-estirpe B, con una media de edad de 52 años (15-84 años), la cuenta de leucocitos promedio fue de $9,350/10^9/l$ /rango de 0.4 a $658.1 \times 10^9/l$, estudios citogenéticos fue normal, el 43% fueron Filadelfia positivo (Ph+), 4 % 11q23/rearrreglos KMT2A(MLL),</p>	<p>2+ NICE <i>Ravandi F, 2016</i></p>



	aneuploidia en 13%, complejo en 29% e hipodiploidia 4%, en 9% tuvieron metafases insuficientes.	
	De 260 pacientes se obtuvo muestras para EMR y de estos 166 (64%), alcanzaron EMR negativa, se asoció con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) (P=0.004) y supervivencia global (SG) (P=0.03) estadísticamente significativas. A los 6m los que se mantuvieron con EMR negativo la SLE y SG tuvo mayor significancia P<0.0001.	2+ NICE <i>Ravandi F, 2016</i>
	Los autores concluyen que la EMR es un predictor importante para la SLE y SG, en pacientes adultos con LLA.	2+ NICE <i>Ravandi F, 2016</i>
	Para realizar EMR, se recomienda en las personas adultas con LLA, tomar inmunofenotipo al diagnóstico, al alcanzar la remisión completa citológica y repetirlo a los 3 y 6 meses o de acuerdo a protocolo.	B NICE <i>Ravandi F, 2016</i>

2.3 Tratamiento





2.3.1 ¿El tratamiento en LLA dirigido de acuerdo a la clasificación da mejores resultados que un tratamiento estándar?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
Tratamiento Pre-inducción y de soporte		
	Cuando se establece el diagnóstico de LLA el tratamiento se debe iniciar inmediatamente, en centro hospitalario especializado con médicos y personal de enfermería capacitado, con apoyo de banco de sangre y acceso a la unidad de cuidados intensivos.	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>
	Se inicia con la preinducción, con esteroides durante 7 días, prednisona 20-60 mg al día o dexametasona 6-16 mg/día, aunado a la hidratación y alopurinol, para prevenir la lisis tumoral, en algunos estudios la quimioterapia intratecal se aplica en esta fase.	2+ NICE <i>Hoelzer D, 2016</i>

	<p>Se recomienda que las personas con LLA se traten en un hospital en centro hospitalario especializado con médicos y personal de enfermería capacitado, acceso a unidad de cuidados intensivos y apoyo de banco de sangre. Iniciar con la preinducción, con esteroides durante 7 días, ya sea prednisona 20-60 mg al día o dexametasona 6-16 mg/día, hidratación y alopurinol, en algunos estudios la quimioterapia intratecal se aplica en esta fase.</p>	<p style="text-align: center;">B NICE</p> <p><i>Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda que para iniciar quimioterapia de IR, el paciente tenga parámetros de biometría hemática con hemoglobina \geq de 10g/dl y cuenta de plaquetas \geq20,000/mm³, de no ser así se transfundirá concentrado eritrocitario y/o concentrados plaquetarios.</p>	<p style="text-align: center;">Punto de buena práctica</p>
<p>Inducción a la remisión.</p>		
	<p>En general las fases del tratamiento incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inducción • Consolidación • Mantenimiento <p>Todos los regímenes incluyen profilaxis o tratamiento a sistema nervioso central.</p>	<p style="text-align: center;">2+ NICE</p> <p><i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
	<p>La intención de la fase de inducción a la remisión es reducir la carga tumoral y alcanzar la Remisión Completa (RC), definida como: no blastos en sangre periférica ni en líquido cefaloraquídeo y < 5% de blastos en médula ósea.</p>	<p style="text-align: center;">2+ NICE</p> <p><i>Alvarnas JC, 2015 Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión incluyen vincristina, corticosteroides y antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina y rubidazona) con o sin ciclofosfamida o citarabina. Se ha implementado la inclusión de la L-Asparaginasa, anteriormente, esta última solo utilizada en edad pediátrica.</p>	<p style="text-align: center;">2+ NICE</p> <p><i>Alvarnas JC, 2015 Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda en la quimioterapia de IR incluir vincristina, corticosteroides y antracíclicos (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina o rubidazona) con o sin ciclofosfamida, citarabina, pero si con L-Asparaginasa.</p>	<p style="text-align: center;">A NICE</p> <p><i>Alvarnas JC, 2015 Hoelzer D, 2016</i></p>
	<p>La meta de la profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC), es prevenir la recaída, eliminando las células leucémicas, no accedibles a la quimioterapia por no atravesar la barrera hemato-encefálica.</p>	<p style="text-align: center;">2+ NICE</p> <p><i>Alvarnas JC, 2015</i></p>


	<p>La profilaxis a SNC consiste en aplicar quimioterapia intratecal (QTIT), con o sin radioterapia, dependiendo de condiciones específicas. La dosis y frecuencia de la aplicación dependerá del protocolo empleado.</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda dar tratamiento profiláctico a Sistema Nervioso Central (SNC) con quimioterapia intratecal (QTIT) y en casos específicos dar radioterapia, de acuerdo al protocolo empleado.</p>	<p>A NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
Consolidación		
	<p>La meta de la QT de consolidación es eliminar cualquier célula leucémica residual después de la terapia de inducción. Los medicamentos y la duración de esta fase varía de acuerdo al protocolo usado, la combinación de medicamentos incluye drogas similares a las de la fase de inducción; medicamentos como metotrexato, citarabina, 6-mercaptopurina y L-asparaginasa son frecuentemente utilizados.</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i> 4 NICE <i>Paul S, 2016</i></p>
	<p>Cumplir con la fase de consolidación de acuerdo al protocolo empleado.</p>	<p>B NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i> <i>Paul S, 2016</i></p>
	<p>Por consenso no se recomienda modificar dosis ni frecuencia de aplicación de los medicamentos. En caso de dudas consensar con el hematólogo responsable de la Clínica de Leucemia.</p>	Punto de buena práctica
Mantenimiento		
	<p>la intención de la QT de mantenimiento es prevenir recaída y prolongar la remisión. Muchos regimenes de mantenimiento contienen 6-mercaptopurina y metotrexato semanal con vincristina y esteroides de manera periódica. El tiempo de quimioterapia de mantenimiento es de 2 años, pero puede variar dependiendo del protocolo.</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i> 4 NICE <i>Paul S, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda cumplir con la fase de mantenimiento, con los medicamentos y el tiempo indicado de acuerdo al protocolo empleado.</p>	<p>B NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i> <i>Paul S, 2016</i></p>

2.3.2 Tratamiento según Edad

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
Adolescentes y Adultos jóvenes		
	<p>Los grupos de edad de 15 a 39 años se benefician de esquemas diseñados para niños. (AIEOP, BFM modificado, CCG, DCOG6-9 y FRALLE-93, entre otros).</p> <p>El fundamento se basa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples ciclos para prevenir la resistencia cruzada a los agentes de quimioterapia • Profilaxis a SNC temprana y frecuente • Asparaginasa repetida • Mayor dosis cumulativa de agentes activos <p>(Ver anexo 3.2, cuadro 7,8)</p>	<p>2+ NICE</p> <p><i>Aldoss IT, 2016</i> <i>Pulte D, 2014</i> <i>Boissel N, 2015</i> <i>Rytting ME, 2016</i></p>
	<p>En 2012 se realizó un meta-análisis donde se incluyeron 11 estudios clínicos no aleatorizados, con 2, 489 pacientes de 16 a 39 años, se compararon dos grupos, uno con tratamiento convencional para adultos y el otro tratado con regímenes inspirados en pediatría. El rango de RC después de QT de IR y la supervivencia libre de eventos fueron superiores en el brazo que recibieron protocolos inspirados en pediatría (RR 1.05; 95 % IC 1.01-1.10 y RR 1.66; 95% IC 1.39-1.99 respectivamente).</p>	<p>1++ NICE</p> <p><i>Ram R, 2012</i></p>
	<p>El rango de recaídas fue menor en el grupo tratado con regimenes pediátricos (RR 0.51; 95% IC 0.39-0.66) así como la mortalidad no relacionada (RR 0.53 95% IC 0.19-1.48). Los regímenes inspirados en protocolos pediátricos son superiores a los convencionales del adulto para tratar adolescentes y adultos jóvenes.</p>	<p>1++ NICE</p> <p><i>Ram R, 2012</i></p>
	<p>En un hospital de tercer nivel en Ciudad de México, informan un estudio retrospectivo, descriptivo, sobre la respuesta del adolescente y adulto joven con LLA, tratados con protocolo pediátrico. Se incluyeron 101 persona de 15 a 35 años. Todos cromosoma Ph-. Del 2001-20013. Concluyen que el protocolo pediátrico se puede aplicar en adolescentes y adultos jóvenes sin incremento de toxicidad y con mejor supervivencia a 5 años.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>López-Hernández MA, 2016</i></p>

	<p>Se recomienda en personas adolescentes y adultos jóvenes emplear protocolos de quimioterapia inspirados en pediatría. (Ver anexo 3.2, cuadro 7,8)</p>	<p>A NICE <i>Ram R, 2012</i> <i>Guzauskas GF, 2017</i></p>
Adultos de 40 a 60 años		
	<p>Los regímenes de tratamiento de quimioterapia, en los adultos, incluyen vincristina, corticoesteroides y antraciclinas, y como parte de una terapia intensiva, ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo. Diferentes protocolos de tratamientos han sido evaluados para este grupo de edad, teniendo una supervivencia global que va de un rango del 32% al 47% a 5 años. La supervivencia del adulto con LLA ha mejorado en los últimos años.</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
	<p>Los esquemas que han demostrado mejores tasas de remisión completa son aquellos que han empleado dosis altas de quimioterapia combinada diferentes agentes, un ejemplo de ello: HyperCVAD, UKALL XII/ECOG E2993, Larson (CALGB), BFM, entre otros. (Ver anexo 3.2, cuadro10-13)</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
	<p>El esquema HyperCVAD, ha demostrado una tasa de RC del 93% al 97% y una tasa de SLE, a tres años, de 40%. Utiliza dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida combinando dosis altas de citarabina y metrotexate, además vincristina y antracíclico, con aplicación de dos quimioterapias intratecales en cada fase del tratamiento. (Ver anexo 3.2, cuadro10)</p>	<p>2+ NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i></p>
	<p>Con el esquema desarrollado por el Grupo Cooperativo Oncológico del Este de EUA (ECOG) y el Consejo Británico de Investigación Médica en Leucemia (UKALL) han obtenido remisiones completas en 91% con SLE a 5 años del 41%. La quimioterapia se basa en el empleo de L-asparaginasa, daunorrubicina, vincristina, prednisona y profilaxis a SNC. (Ver anexo 3.2, cuadro11).</p>	<p>3 NICE <i>Marks DI, 2015</i></p>
	<p>El régimen de la Universidad de Chicago IL, CALGB, la remisión completa es del 85% y sobrevida total del 40%. El grupo alemán con el esquema de protocolo BFM en sus diferentes versiones ha demostrado un porcentaje de remisión completa del 83% con una supervivencia a cinco años del 35%. (Ver anexo 3.2, cuadro 12)</p>	<p>3 NICE <i>Marks DI, 2015</i></p>

	En la persona de 40 a 60, con LLA cromosoma Ph-, se recomienda utilizar uno de los siguientes protocolos. (Ver anexo 3.2, cuadro 10-13)	B NICE <i>Alvarnas JC, 2015</i> <i>Marks DI, 2015</i>
	Se recomienda utilizar el protocolo establecido en la Clínica de Leucemia.	Punto de buena práctica
Adultos >60 años		
	En las personas mayores de 60 años de edad deberá considerarse su estado general ya que este grupo etareo tiene mal pronóstico y los tratamientos actuales no han demostrado alcanzar altos porcentajes de remisión completa, por el contrario puede existir mayor comorbilidad asociada a toxicidad.	3 NICE <i>Marks DI, 2015</i>
	Es necesario la evaluación y seguimiento por un grupo de especialistas en geriatría completo, quienes evaluarán actividades, comorbilidades, funciones cognitivas, estado psicológico, nutricional, situación social, lo que ayudará a determinar factores sociales y problemas de salud.	4 NICE <i>Gökbuget N, 2016</i>
	No hay protocolos específicos para este grupo de edad, por falta de estudios clínicos prospectivos. Los esquemas de quimioterapia se basan en dosis reducidas en combinación con medicamentos blanco.	4 NICE <i>Gökbuget N, 2016</i>
	De un 7-10% mueren antes de iniciar la quimioterapia. En la IR la mortalidad tiene un amplio rango de 0-42%. Aun con dosis ajustada de quimioterapia, el 95% presentan durante la inducción toxicidad hematológica grado 3-4.	4 NICE <i>Gökbuget N, 2016</i>
	Se recomienda que este grupo de personas sea valorado en conjunto con el grupo de geriatría para decidir el tratamiento conveniente, de acuerdo al estado físico-mental y comorbilidades.	C NICE <i>Gökbuget N, 2016</i>
Adultos Frágiles		
	Se define fragilidad como un estado dinámico que afecta a un individuo quien experimenta pérdidas en uno o mas dominios del funcionamiento humano (físico, psicológico y social), causado por la influencia de un rango de variables, lo que incrementa el riesgo	4 NICE <i>Göbbens RJ, 2010</i>

	de variables adversas.	
	A este grupo de pacientes se le puede ofrecer quimioterapia paleativa (vincristina, 6-mercaptopurina y esteroides), analgesia y tratamiento de soporte con transfusión de componentes sanguíneos. Se recomienda sea tratado con especialistas en geriatría, tanatología y algología.	Punto de buena práctica

2.3.3 Tratamiento de acuerdo a marcadores específicos

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
Leucemia Linfoblástica Aguda de Estirpe T		
	La LLA- de estirpe T, es una neoplasia de médula ósea muy agresiva. Representa el 20% de las LLA y es mas frecuente en el adulto, aunque su incidencia disminuye con edad avanzada. Su presentación clínica puede incluir hiperleucocitosis con involucro extramedular; ganglios linfáticos y otros órganos como SNC, y presencia de tumor mediastino.	3 NICE <i>Litzow MR, 2015</i>
	La OMS define a los linfoblastos de estirpe T los que presentan marcadores positivos para TdT, con expresión variable de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8. CD3 y CD7 citoplásmico son por lo general positivos.	3 NICE <i>Litzow MR, 2015</i>
	La traslocación, mutaciones y genes que con mayor frecuencia están involucrados son 14q11, NOTCH ₁ y FBXW ₇ , y JAK/STAT y Ras/PI3K/AKT, respectivamente.	4 NICE <i>Raetz EA, 2016 Chiaretti S, 2016</i>
	Se realizan estudios clínicos con medicamentos dirigidos a estos blancos moleculares. Están en investigación para NOTCH ₁ el anticuerpo monoclonal anti- NOTCH ₁ y anti- NOTCH ₂ y la neralabina para enfermedad avanzada.	4 NICE <i>Raetz EA, 2016 Chiaretti S, 2016</i>
	El tratamiento consiste en regímenes de quimioterapia multiagentes por 2 a 3 años con o sin radioterapia craneal. Optimizar el uso de agentes convencionales que incluyan dexametasona, asparaginasa, y	4 NICE <i>Raetz EA, 2016</i>

	<p>metotrexato es lo recomendado. Para el grupo de adolescentes y adultos jóvenes es el mismo régimen utilizado en pediatría. (Ver anexo 3.2, cuadros 7 a 9)</p>	
	<p>Actualmente uno de los regímenes utilizado es el hyperCVAD que es bien tolerado, alcanzan adecuada RC, aunque con alto riesgo de recaída posteriormente. Otro régimen es GMALL del grupo alemán de LLA, publicaron resultados de 744 pacientes, en edades entre 15 y 55 años. Alcanzaron RC 86%, supervivencia global a 10 años de 47%. En estudios posteriores, la sobrevida global a 5 años mejoró de 44% a 56% por la adición de peg-asparaginasa en la IR y altas dosis de metotrexato con peg-asparaginasa en la consolidación. (Ver anexo 3.2, cuadro 10-13)</p>	<p>3 NICE <i>Litzow MR, 2015</i></p>
	<p>La nelarabina, es un nuevo agente terapéutico, análogo de nucleósido de la purina AraG (arabinósido de guanina), es citotóxico para linfoblastos T y ha demostrado ser un agente promisorio de forma individual, con rango de respuesta en refractario y recaída hasta del 55%. También se ha probado en combinación con hyper CVAD. Actualmente esta es fase II de investigación en Gran Bretaña.</p>	<p>3 NICE <i>Litzow MR, 2015</i> 4 NICE <i>Raetz EA, 2016</i></p>
	<p>Recomendamos utilizar los esquemas de quimioterapia que incluyan las siguientes agentes dexametasona, asparaginasa, y metotrexato. En adolescentes y adultos jóvenes se recomienda es el mismo régimen utilizado en pediatría. (Ver anexo 3.2, cuadro 7-10 y 13)</p>	<p>C NICE <i>Raetz EA, 2016</i></p>
Leucemia Linfoblástica Aguda Cromosoma Filadelfia Positiva (Ph+)		
	<p>El cromosoma Ph+ (Ph+)/BCR/ABL es la anomalía genética asociada a la LLA del adulto mas frecuente, su presencia confiere mal pronóstico tanto en adultos como en niños. En las LLA de niños está presente en un 3%-5%, mientras que en el adulto se encuentra de un 25%-40%, y esta frecuencia incrementa con la edad.</p>	<p>4 NICE <i>Leoni V, 2015</i></p>

	<p>Anterior a la inclusión de los inhibidores de la tirosin Kinasa (TKI por siglas en inglés) la persona con LLA-cromosoma Ph+ (LLA-Ph+), se trataba con quimioterapia multiagente, con lo que se conseguía la respuesta hematológica completa de 64% a 83%, con una media de supervivencia de un año. A partir de la introducción del de los TKIs se logró un incremento en la respuesta hematológica completa del 95-100% y con mejoría en la supervivencia global.</p>	<p>2+ NICE <i>Ravandi F, 2015</i></p>
	<p>Existen varias generaciones de los TKI y hasta el momento, no se he reportado Investigaciones del MD Anderson señalan que la combinación del protocolo de HyperCVSD con los TKI de primera, segunda y tercera generación no encontraron claras diferencias con cada uno de ellos.</p>	<p>4 NICE <i>Fielding AK, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda en persona con LLA Ph+, utilizar TKI, como tratamiento de primera línea asociado al protocolo HyperCVAD. (Ver anexo 3.2, cuadro 10)</p>	<p>B NICE <i>Fielding AK, 2015</i> <i>Ravandi F, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda utilizar TKI de primera generación e ir escalando a segunda y tercera, de acuerdo a la EMR.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>





Leucemia Linfoblástica Aguda B Madura

	<p>La expresión de CD 20 en linfocitos de linaje B en LLA pre-B está presente en 25% y en todas las LLA B maduras, esto confiere alto riesgo de recaída y menor supervivencia.</p>	<p>2+ NICE <i>Thomas DA, 2010</i></p>
	<p>En la LLA de linaje B el uso de Rituximab combinado con quimioterapia ha demostrado que la respuesta completa y supervivencia global se incrementan hasta en un 75%.</p>	<p>2+ NICE <i>Thomas DA, 2010</i></p>
	<p>En ensayo clínico controlado aleatorizado, del 2006 al 2014, para valorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se dividió en 2 grupos; un grupo con quimioterapia más rituximab (anti CD-20) durante todas las etapas del tratamiento de 16 a 18 aplicaciones y el otro sólo recibió quimioterapia. Con un seguimiento a 30 meses. Se estimó SLE a 2 años de 65% (95% IC 56-75) y 52% (95% IC 43-63) respectivamente. Concluyen que el agregar rituximab al tratamiento mejoran los resultados.</p>	<p>2++ NICE <i>Maury S, 2016</i></p>



	En el tratamiento de primera línea de LLA-B, CD-20 positivo, se recomienda administrar anti CD-20 durante todas las etapas del tratamiento junto a la quimioterapia convencional HyperCVAD. (Ver anexo 3.2, cuadro 10)	B NICE <i>Maury S, 2016</i>
Leucemia Linfoblástica Aguda Ph Like		
	La LLA-Ph like, se ha descrito como asociaciones con expresión de genes similares l Ph+. Este grupo de pacientes tiene un pronóstico desfavorable, por lo que se han utilizado los inhibidores de la tirosin kinasa (TKIs, siglas en inglés) como tratamiento blanco en algunos pacientes con LLA-Ph like, se han reportado algunos casos de éxito.	3 NICE <i>Jain N, 2017</i> <i>Roberts KG, 2017</i>
	Aproximadamente 20-25% de los adultos con LLA de estirpe B tienen Cr Ph like, esta frecuencia está más incrementada en adultos de ascendencia hispánica.	3 NICE <i>Jain N, 2017</i>
	Por consenso se recomienda que de tener a un paciente con diagnóstico de LLA-Ph like utilizar los inhibidores de la tirosin kinasa (TKIs, siglas en inglés) como tratamiento blanco, junto a quimioterapia convencional como HyperCVAD.	Punto de buena práctica

2.3.4 Cuando transplantar al adulto con LLA

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El trasplante células tallo hematopoyéticas alogénico (TCTH-a) es un procedimiento potencialmente curativo para pacientes con malignidades hematológicas, sin embargo la morbi-mortalidad asociada al mismo, sigue siendo importante, por ello es importante la decisión de ¿a quién, cómo, cuándo?.	4 NICE <i>Shouval R, 2016</i> <i>Sureda A, 2015</i> <i>Majhail NS, 2015</i>
	La Sociedad Americana de Trasplante en 2015 recomienda realizar este procedimiento en leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo en primera remisión completa (RC1), y en segunda remisión completa (RC2). Otras posibilidades de ser candidatos, son los que tienen Enfermedad Residual Mínima persistentemente positiva a pesar de estar en RC.	4 NICE <i>Shouval R, 2016</i> <i>Sureda A, 2015</i> <i>Majhail NS, 2015</i>

	Hay evidencia que muestra que el realizar TCTH-a con un donador HLA compatible relacionado, la supervivencia libre de enfermedad se incrementa a 60%, contra un 42% de los que no tuvieron donador relacionado.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Shouval R, 2016</i> <i>Sureda A, 2015</i> <i>Majhail NS, 2015</i></p>
	El TCTH-a en el adulto permanece controversial, ya que por debajo de los 35 años la supervivencia ha mejorado con regímenes de quimioterapia más agresiva, similares a los de la edad pediátrica, sin necesidad de este procedimiento. Sin embargo el trasplante sigue siendo el estandar de oro en los pacientes de alto riesgo, los resistentes a quimioterapia y esteroides, en los de más de 35 años de edad, y todos los pacientes después de recaída.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Shouval R, 2016</i> <i>Sureda A, 2015</i> <i>Majhail NS, 2015</i></p>
	Considerar TCTH en los pacientes de alto riesgo, resistentes a quimioterapia, a esteroides, en los de edad >de 35 años, y en los que presenten recaída.	<p style="text-align: center;">C NICE</p> <p><i>Shouval R, 2016</i> <i>Sureda A, 2015</i> <i>Majhail NS, 2015</i></p>
	Se recomienda realizar estudios HLA a la persona con LLA de alto riesgo. Si tiene un donador familiar compatible enviarlo al comité de trasplante y hacerlo constar en el expediente clínico.	<p style="text-align: center;">Punto de buena práctica</p>

2.3.5 Tratamiento para adulto con LLA en recaída o refractaria

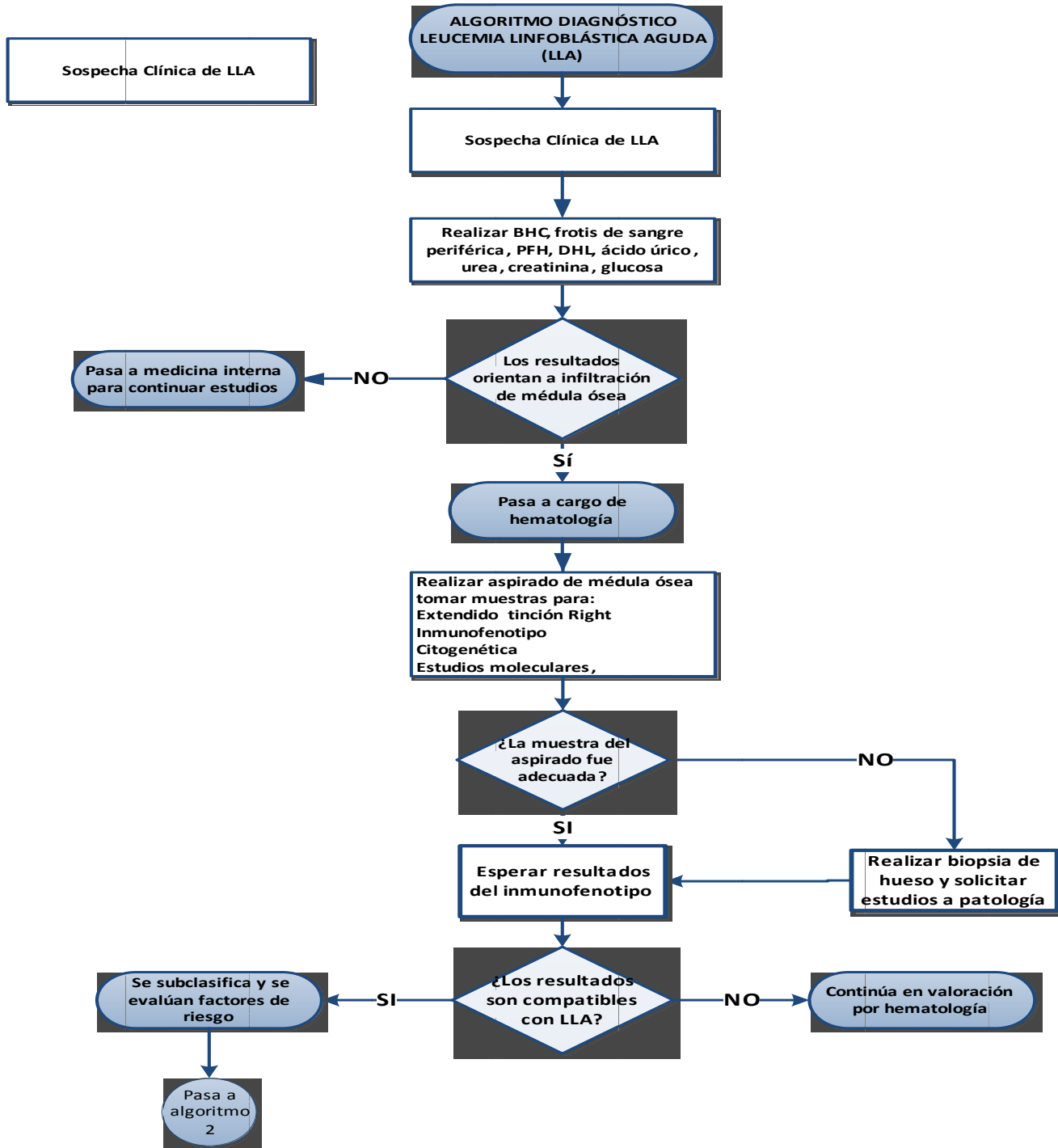
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los rangos de remisión para adultos con LLA es de 80% con los regímenes de tratamiento, en la inducción, algunos pacientes son refractarios a terapia inicial y recaen del 30-60% después de consolidación y mantenimiento agresivo, incluyendo Trasplante de células Tallo alogénico (TCTa). Los pacientes con Ph- refractarios tienen peor pronóstico.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Frey NV, 2015</i></p>
	Los rangos de remisión en primera recaída con quimioterapia de salvamento combinada van de 20-83%, y en general no son durables con quimioterapia sola, en los adultos que recaen, la supervivencia libre de enfermedad y la cura va de 7-24%, generalmente ocurre con TCTa.	<p style="text-align: center;">4 NICE</p> <p><i>Frey NV, 2015</i></p>

	<p>No existe un enfoque de tratamiento estándar, para quimioterapia intensiva, esta se considerará según inmunofenotipo, enfermedad extramedular, edad, comorbilidades.</p> <p>Nuevos agentes, vincristina liposomal, blinatumomab, previamente nelarabina, están en pruebas clínicas, exploran anticuerpos monoclonales y terapia celular.</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Frey NV, 2015</i></p>
	<p>Se plantean algunas opciones para pacientes Ph- en recaída:</p> <p>Sin infiltración a SNC con CD 19+, se usa blinatumomab</p> <p>Si no es CD19+ se usará vincristina liposomal</p> <p>Inmunofenotipo de células T, quimioterapia de combinación, nelarabina.</p> <p>Infiltración a SNC, inmunofenotipo T o B, quimioterapia intratecal y/o radioterapia más quimioterapia sistémica.</p> <p>Si se logra la remisión TCTa.</p>	<p>4 NICE</p> <p><i>Frey NV, 2015</i></p>
	<p>En el paciente con LLA cromosoma Ph+, inhibidores de segunda o tercera generación son recomendados. Se valoran otros inhibidores como ponatinib, en combinación con blinatumomab.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Assi R, 2017</i></p>
	<p>En un estudio de 12 pacientes con falla a primera línea de quimioterapia, incluido TCTa y a una clase de inhibidor de tirosin cinasa se obtuvieron los siguientes resultados: RC hematológica, citogenética y molecular con rangos de 50%, 71% y 75% respectivamente. Con una SLE a 1 año de 73%. Concluyen que la combinación de TKI con blinatumomab puede ser efectiva en estos pacientes</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Assi R, 2017</i></p>
	<p>En cuadro 14 se muestra esquema de quimioterapia para este tipo de pacientes.</p>	<p>D NICE</p> <p><i>Frey NV, 2015</i></p>
	<p>En caso de persona con LLA refractaria a quimioterapia o en recaída, se recomienda discutir caso en clínica de leucemia y registrar en expediente clínico.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

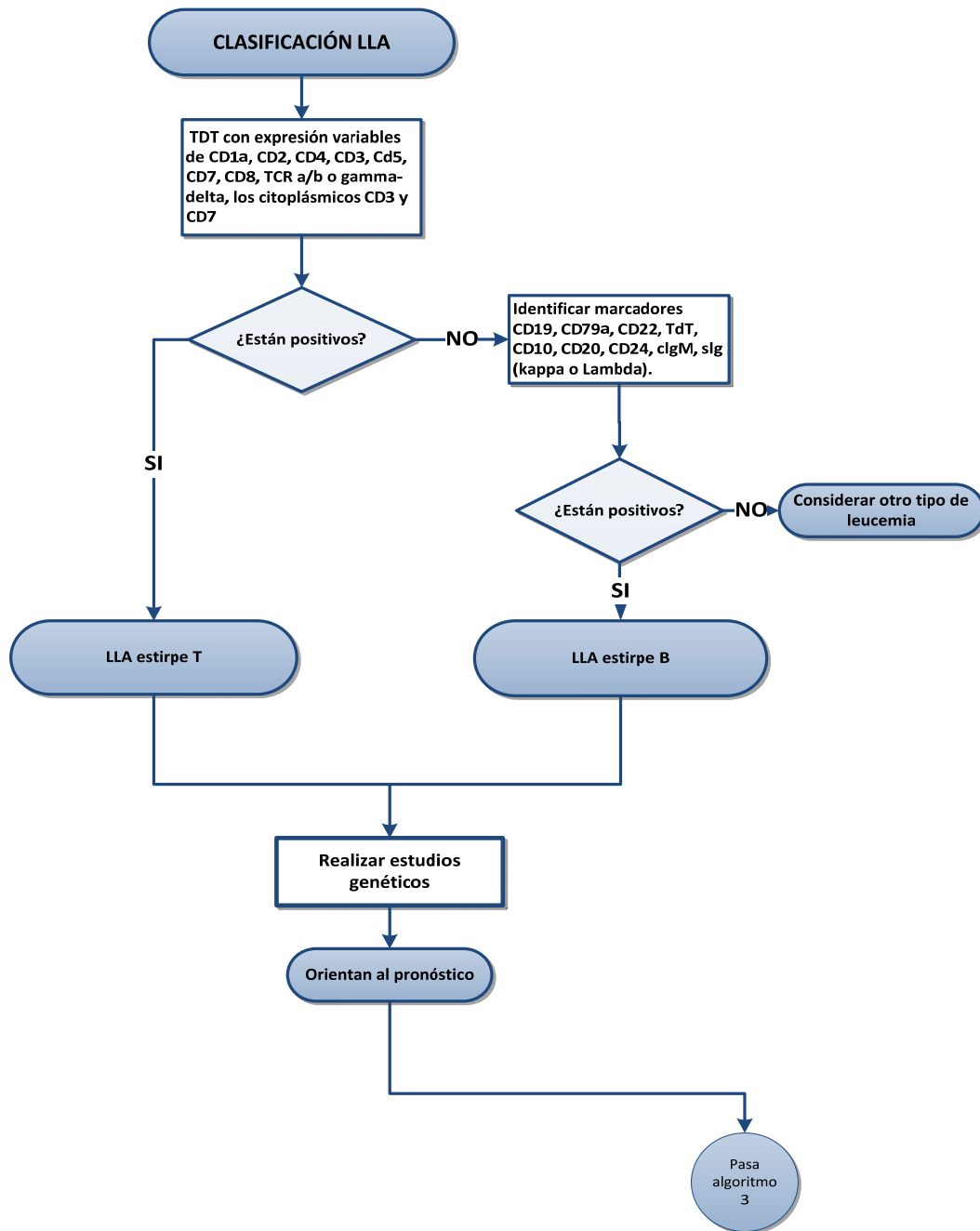
3. ANEXOS

3.1. Algoritmos

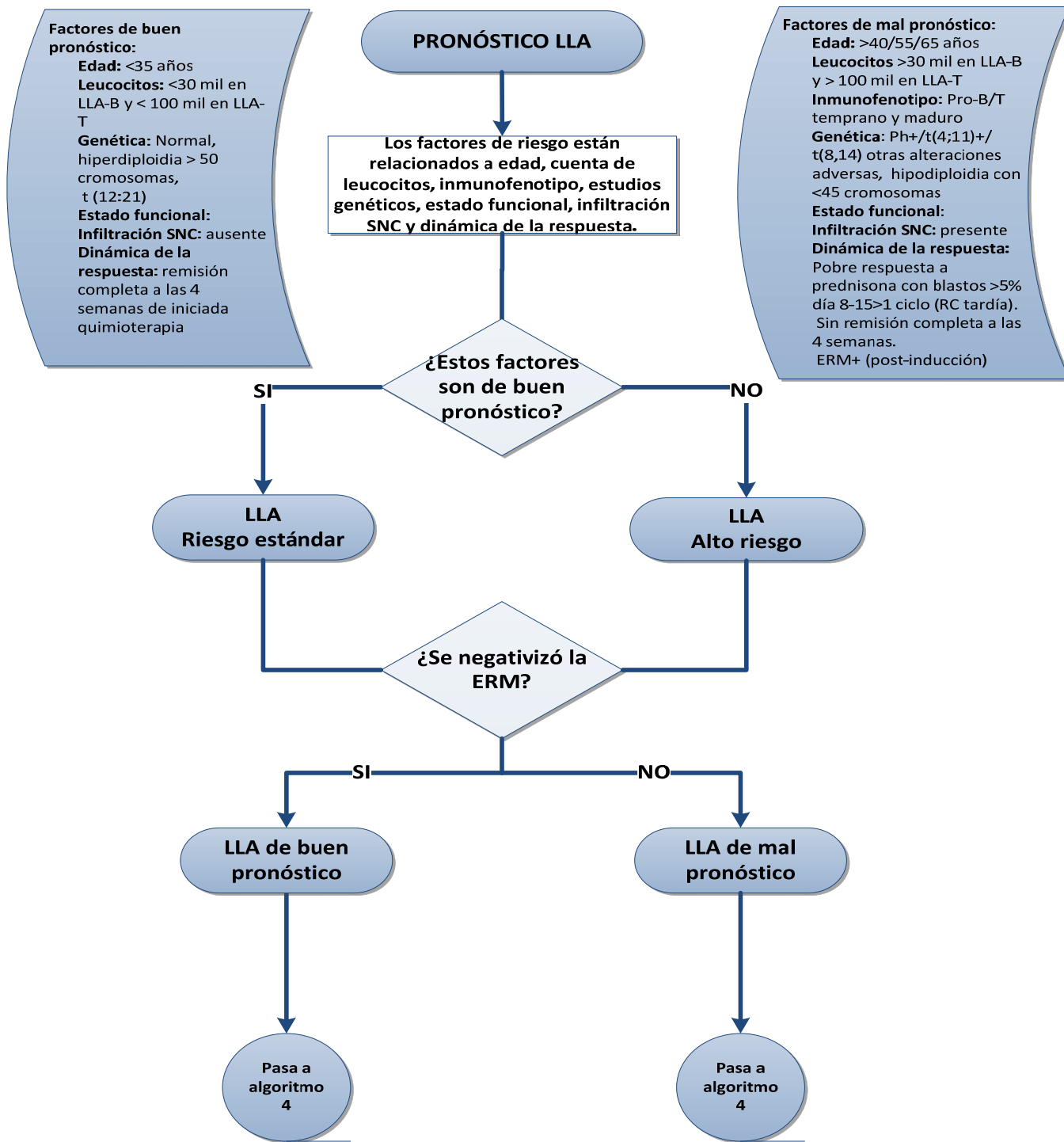
Algoritmo 1.



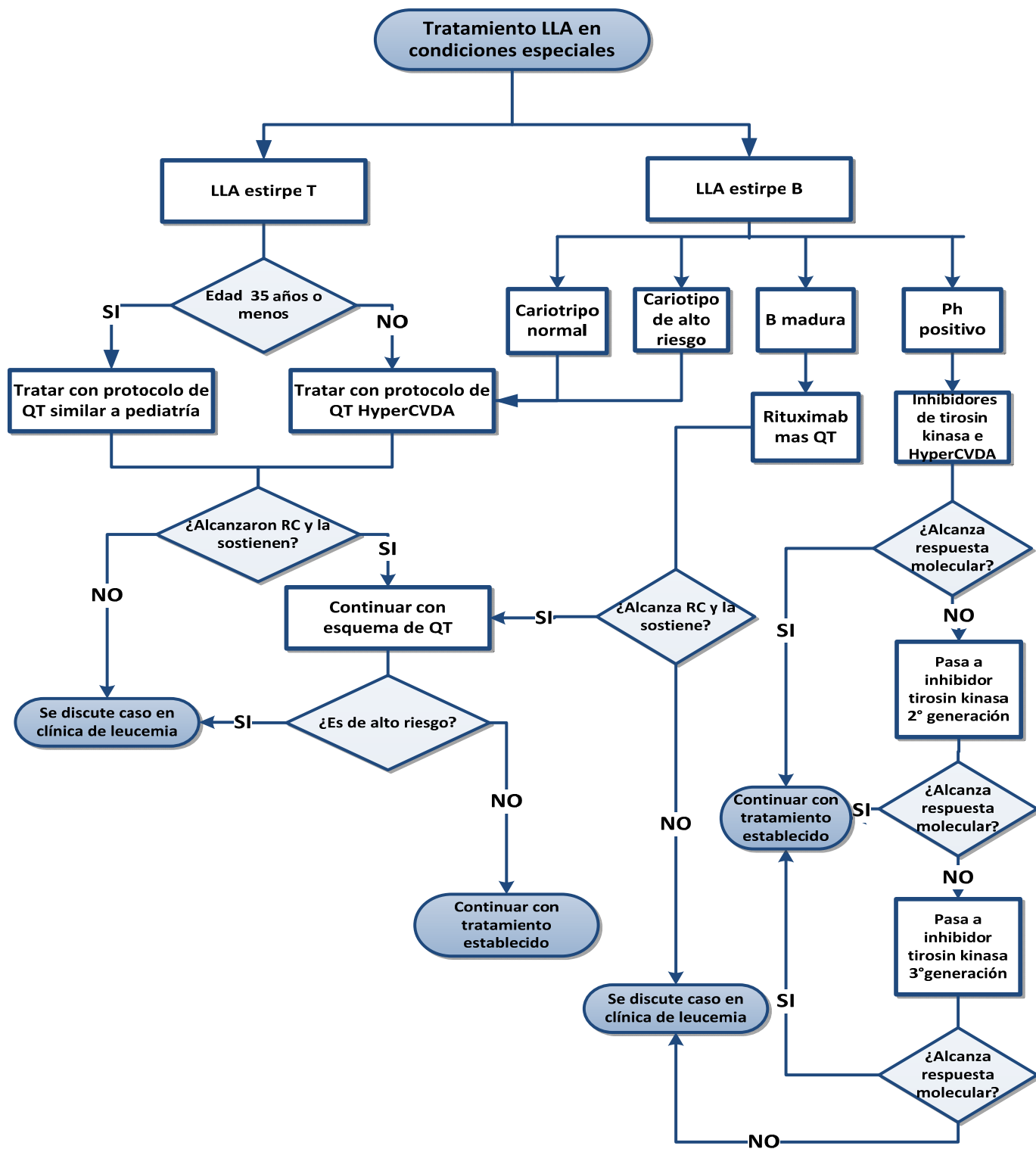
Algoritmo 2.



Algoritmo 3.



Algoritmo 4.



3.2. Cuadros o figuras

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA DE ACUERDO A LA FAB

CARACTERÍSTICA	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	Fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	Escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	Leve	Prominente
Vacuolas	Ausentes	Ausentes	Presentes

Tomado de: Chiaretti S, 2014

CUADRO 2. CLASIFICACIÓN LEUCEMIA AGUDA DE ACUERDO OMS

CLASIFICACIÓN	SUBCLASIFICACIÓN
Leucemia Aguda de Linaje ambiguo	<p>Leucemia Aguda indiferenciada</p> <p>Leucemia aguda con fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</p> <p>LAFM con t(v;11q23.3); Rearreglo KMT2A</p> <p>LAFM , B/mieloide, sin otra especificación</p> <p>LAFM T/mieloide, sin otra especificación</p>
Linfoma/leucemia linfoblástica B	<p>Linfoma/leucemia linfoblástica B</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B sin otra especificación</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con anomalidades genéticas recurrentes</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con t(v;11q23.3); rearreglo KMT2A</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con hiperdiploidia</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con hipodiploidea</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH</p> <p>Linfoma/leucemia linfoblástica B con t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1</p> <p><i>Entidad provisional Linfoma/leucemia linfoblástica B con BCR-ABL1-like</i></p> <p><i>Entidad provisional Linfoma/leucemia linfoblástica B con iAMP21</i></p>
Linfoma/leucemia linfoblástica T	<p><i>Entidad provisional Linfoma/leucemia linfoblástica precursor temprano de célula T</i></p> <p><i>Entidad provisional Linfoma/leucemia linfoblástica natural Killer (NK)</i></p>

Tomado de: Arber DA, 2016

CUADRO 3. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL INMUNOFENOTIPO

TIPO DE LEUCEMIA	MARCADORES CD
Estirpe B	
LLA B no especificada	C10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, CD24+, PAX5+, TdT+, CD 20 variable, CD34 variable
LLA de precursores tempranos B (LLA pro-B/B-I)	C10-, CD19+, CD79a+, cCD22+, TdT+,
LLA B común (B-II)	CD10+/cIgM-
LLA de precursores B (LLA pre-B/B-III)	μ + citoplasmático, slg-, cIgM+, CD10±,
LLA B madura (B-IV)	slg+
Estirpe T	
LLA T	TdT+, expresión variable de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34
LLA pro-T (T-I)	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34±
LLA pre-T (T-II)	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34±
LLA T cortical (T-III)	CCD1a+, cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
LLA T medular (maduro, T-IV)	CD1a-, cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+ ó CD8+, CD34-
LLA de progenitores T tempranos	Sin expresión de CD1a ni CD8, expresión débil de CD5 con menos del 75% de blastos positivos y la expresión de uno o más de los siguientes marcadores mieloides o de células progenitoras en al menos 25% de los linfoblastos: CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b y/o CD65.

Tomado de: Hoelzer D, 2016, Alvarnas JC, 2015

CUADRO 4. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO SEGÚN VARIABLES

VARIABLE	RIESGO HABITUAL	RIESGO ALTO
Edad	< 35 años	> 35 años
Cuenta Inicial de Leucocitos	< 30,000/mm ³ para LLA B, <100,000/MM ³ para LLA t	>30,000 para LLA-B >100,000 para LLA-T
Genética	Normal o hiperdiploidia >50 Cromosomas, t (12:21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45 cromosomas
Inmunofenotipo	Línea B	Línea T con >100,000 leucocitos, B madura
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	Remisión completa a las 4 semanas	No Remisión completa a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

Tomado de: Hoelzer D, 2016

CUADRO 5. FACTORES DE ALTO RIESGO EN LLA DEL ADULTO

FACTOR DE RIESGO	GRUPO DE RIESGO ALTO	RECOMENDACIÓN
Relacionados al paciente:		
Edad (años)	>40/55/65	Obligatorio
Estado funcional (escala ECOG)	>1	Altamente recomendado
Relacionados a la enfermedad		
Cuenta de leucocitos (x10⁹/l)	>30 (linaje B /)>100 (linaje T)	Obligatorio
Inmunofenotipo (subpoblaciones B-T)	Pro-B/T temprano y maduro	Obligatorio
Citogenética (cariotipo)	Ph+/t(4;11)+/otras alteraciones adversas	Obligatorio
Genética	BCR-ABL+/MLL+/PBX-E2A+/Ph LIKE/IKZF1DEL/ETP/NOTCH1 no mutado	Recomendado para los estudios clínicos nuevos
Misceláneos	Infiltración a SNC	Obligatorio
Dinámica de la respuesta		
Sensibilidad a corticosteroides (cuenta de blastos después de la prefase)	Pobre respuesta a prednisona ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Recomendado
Respuesta temprana en la cuenta de blastos (morfología de la médula ósea)	Blastos >5% día 8-15	Recomendado
Tiempo a la RC (número de ciclos)	>1 ciclo (RC tardía)	Obligatorio
ERM (molecular/IL)	ERM+ (post-inducción)	Obligatorio

Abreviaturas: LLA-Leucemia Linfoblástica Aguda, ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group, Ph+-Filadelfia positivo, precursores PTT tempranos T, RC-remisión completa, ERM-Enfermedad mínima residual, IL Inmunofenotipo de leucemia, SNC-Sistema Nervioso Central.

Tomado de: Hoelzer D, 2016

CUADRO 6. ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS Y MOLECULARES EN LLA

CITOGENÉTICA	GEN	FRECUENCIA EN ADULTOS
Hiperdiploidia (>50 cromosomas)		7%
Hipodiploidia (<44 cromosomas)		2%
t(9;22)(q34;11)	BCR-ABL	25%
t(12;21)(p13;22)	TEL-AML1 (ETV6RUNX1)	2%
t(v;11q23)t(4;11), t(9;11), t(11;19)	MLL	10%
t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)	3%
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	<1%
t(8;14),t(2;8),t(8;22)	C-MYC	4%
t(1;14)(p32;q11)	TAL-1	12%
t(10;14)(q24;q11)	HOX11(TLX1)	8%
t(5;14)(q35,q32)	HOX11L2	1%
t(11;14)(q11)[eg,(p13;q11)]	TCRa y TCRd	20-25%
BCR-ABL 1-like	Varios	2%
ETP	Varios	2%
Ikaros	IKZF1	50%

Tomado de: Alvarnas JC, 2015

CUADRO 7. PROTOCOLO AIEOP-BFM ALL 2000

MEDICAMENTO/VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	DÍA
Prefase		
Prednisona VO	60 mg/m ²	1-7
MTX/IT	12 mg	1
Inducción: protocolo IA		
Vincristina/IV	1.5 (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Prednisona /VO	60 mg/m ²	8-28 con destete
ó Dexametasona/ VO-IV	10 mg/m ²	8-28 con destete
Daunorrubicina /IV	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29
L-Asparaginasa/IM	6000 IU/m ²	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
MTX/IT	12 mg	1, 15, 29
Consolidación: protocolo IB		
Ciclofosfamida/IV	1000 mg/m ²	36, 64
Mercaptopurina/po	60 mg/m ²	36-63
Citarabine/IV-SC	75 mg/m ²	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
MTX/IT	12 mg	38, 52
HR block 1		
Dexametasona/VO-IV	20 mg/m ²	1-5
Vincristina/IV	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	1, 6
Citarabina/IV	2000 mg/m ² × 2	5
MTX/IV	12 mg	1
Acido fólnico	15 mg/m ² /dosis	42, 48, 54 h después del inicio de HD-MTX
Ciclofosfamida/IV	200 mg/m ² (q12h × 5)	2-4
L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	6
MTX/IT	12 mg	1
HR block 2		
Dexametasona/VO-IV	20 mg/m ²	1-5
Vindesina/IV*	3 mg/m ²	1, 6
Daunorrubicina/IV	30 mg/m ²	5
MTX/IV	12 mg	1
Acido fólnico	15 mg/m ² /dosis	42, 48, 54 h después del inicio de HD-MTX
Ifosfamida/IV	800 mg/m ² (q12h × 5)	2-4
L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	6
MTX/IT	De acuerdo a edad*	1
HR block 3		
Dexametasona/VO-IV	20 mg/m ²	1-5
Citarabine/IV	2000 (q 12 h × 4)	1, 2
Etopósido/IV	100 (q 12 h × 5)	3-5
L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	6
MTX/IT	12 mg	5
Reinducción (protocolo II)		
Dexametasona/VO- IV	10 mg/m ²	1-21 con destete
Vincristina/IV	1.5 (max 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorrubicina/IV	25 mg/m ²	8, 15, 22, 29

L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	8, 11, 15, 18
6-Tioguanina/VO*	60 mg/m ²	36-49
Ciclofosfamida/IV	1000/m ²	36
Citarabina/IV-SC	75 mg/m ²	38-41, 45-47
MTX/IT	12 mg	38, 45
Irradiación craneal		
Reinducción (protocolo III)		
Dexametasona/VO-IV	10 mg/m ²	1-14 con destete
Vincristina/ IV	1.5 mg/m ² (max 2 mg)	1, 8
Doxorrubicina/IV	30 mg/m ²	1, 8
L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	1, 4, 8, 11
6-Tioguanine/VO*	60 mg/m ²	15-28
Ciclofosfamida/IV	500 mg/m ²	15
Citarabina/IV-SC	75 mg/m ²	17-20, 24-27
MTX/IT	12 mg	17, 24
Irradiación craneal		
Mantenimiento intermedio		
6-Mercaptopurina/VO	50 mg/m ²	Diario
MTX/VO	20 mg/m ²	Semanal
Mantenimiento		
6-Mercaptopurina/VO	50 mg/m ²	Diario
MTX/VO	20 mg/m ²	Semanal

Tomado de: *Conter V, 2010*

* Al no estar en cuadro básico de medicamentos se tomará decisión de sustituir por otro medicamento con el grupo y encargado de la clínica de leucemia

CUADRO 8. ESQUEMA DE TRATAMIENTO CCG 1882 BASADO EN BFM (BERLIN-FRANKFURT-MÜNCHEN) AUMENTADO.

MEDICAMENTO	DOSIS	FRECUENCIA
Inducción (4 semanas) Daunorrubicina Vincristina Prednisona L-asparaginasa Intratecal: Ara C Metotrexato	25 mg/m ² IV 2 mg IV 60 mg/m ² /vía oral 2500 IU IM 12 mg	Semanalmente por 4 semanas Semanalmente por 4 semanas Cada 24h por 28 días Día 4 de inducción Día 1 En día 8 y día 29
Consolidación 1 (8 semanas) Ciclofosfamida Citarabina Mercaptopurina Vincristina L-asparaginasa Intratecal: Metotrexato	1 g/m ² IV 75 mg/m ² SC 60 mg/m ² / vía oral 2 mg IV 2500 IU IM 12 mg	Semanas 1 y 5 Días 1-4 y 8-11 Cada 24h del día 1-14 Semanas 3 y 4 Semanas 3 y 4 Semanalmente, semanas 1-4
Consolidación 2 Vincristina Metotrexato L-asparaginasa Intratecal: Metotrexato	2 mg IV Inicia a 100 mg/m ² e incrementa 50 mg/m ² según tolere-aplicación IV 2500 IU IM 12 mg	Cada 10 días por 5 dosis Cada 10 días Semanas 1 y 4 Semana 1
Consolidación 3A Daunorrubicina Dexametasona Vincristina L-asparaginasa Intratecal: Metotrexato	25 mg/m ² 10 mg/m ² vía oral 2 mg IV 2500 IU IM 12 mg	Semanalmente por 3 dosis Días 1-7 y 15-21 Semanalmente por 3 dosis En semana 1 En semana 1
Consolidación 3B Ciclofosfamida Citarabina Tioguanina Intratecal: Metotrexato Vincristina L-asparaginasa	1 g/m ² IV 75 mg/m ² SC 60 mg/m ² /día vía oral 12 mg 2 mg IV 2500 IU IM	Semana 1 Días 1-4 y 8-11 Por 14 días En semanas 1 y 2 Semanas 3 y 4 Semana 3
Mantenimiento (24 meses) Mercaptopurina Metotrexato Dexametasona Vincristina Intratecal: Metotrexato	75 mg/m ² vía oral 20 mg/m ² vía oral 6 mg/m ² / vía oral 2 mg IV 12 mg	Semanalmente, excepto el día que se aplica el metotrexato intratecal Días 1-5 Cada 28 días Cada 3 meses por 4 dosis

En respondedores lentos repetir consolidación 2 y consolidación 3 A y 3B previo al mantenimiento.

Infiltración testicular al diagnóstico: si hay resolución con la inducción, continuar con la terapia. Sí no la hay, realizar biopsia y si es positiva dar radioterapia.

Infiltración SNC al diagnóstico: dar QT IT 2 veces por semana hasta que se negativice LCR, luego semanalmente por 6 dosis, y después continuar de acuerdo al protocolo. La radioterapia se recomienda en caso de infiltración SNC, pero dependerá de la elección del grupo.

Tomado de: Rytting ME, 2014

CUADRO 9. PROTOCOLO FRALLE 93

MEDICAMENTO	DOSIS	DÍAS
Inducción Prednisolona Prednisolona Daunorrubicina (DNR) Para LLA alto riesgo-DNR Vincristina L-Asparaginasa SNC: <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexate • Citarabina • Hidrocortisona 	30 mg/m ² VO, 2 veces al día 13.3 mg /m ² VO, 3 veces/día 40 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV 1.5 mg/m ² IV 10,000 UI/ m ² IM QT IT 15 mg IT 40 mg IT 50 mg IT	1-7 8-21 8-15-22 8, 9, 10 y 15 8, 15, 22 y 29 22, 24, 26, 28, 30, 32 1, 8, 15
Consolidación Etoposido Citarabina 6-tioguanina Prednisolona Vincristina 6-mercaptopurina Metotrexato SNC	150 mg/m ² IV 30 mg/m ² SC, 2 veces al día 60 mg/m ² VO 13.3 mg /m ² VO, 3 veces/día 1.5 mg/m ² IV 50 mg /m ² VO 25 mg /m ² VO, 3 veces/día QTIT	1, 8, 15 1, 2, 8, 9, 15, 16 1 al 21 28 al 26 29 29 al 50 29, 36, 43 1, 15, 29, 43
Intensificación 1 retardada Vincristina Doxorubicina L-asparaginasa Dexametasona Etoposido Citarabina 6-tioguanina* SNC	1.5 mg/m ² IV 25 mg /m ² IV 6,000 UI/m ² IM 3.3 mg/m ² VO 150 mg/m ² IV 30 mg/m ² SC, 2 veces al día 60 mg/m ² VO QT IT	1, 8, 15 1, 8, 15 1, 3, 5, 8, 10, 12 1-7 29, 36, 43 29, 30, 36, 37, 34, 44 29-49 1, 15, 29, 43
Mantenimiento Intermedio Vincristina Prednisolona Metotrexato 6-mercaptopurina SNC Radioterapia craneal	1.5 mg/m ² IV 13.3 mg /m ² VO, 3 veces/día 25 mg /m ² VO, 3 veces/día 50 mg /m ² VO QTIT 1, 800cGy	1 1-8, 29-36 1, 8, 15, 22, 29, 36 1-49 1 40-55
Intensificación 2 retardada Vincristina Daunorrubicina Prednisolona Etoposido Citarabina 6-tioguanina*	1.5 mg/m ² IV 30 mg/m ² IV 13.3 mg /m ² VO, 3 veces/día 150 mg/m ² IV 30 mg/m ² SC, 2 veces al día 60 mg/m ² VO	1, 8, 15 1, 8, 15 1-14 29, 43 29, 30, 43, 44 29-49
Mantenimiento Vincristina Prednisolona	1.5 mg/m ² IV 13.3 mg /m ² VO, 3	1, 29, 57, 85, 113, 141 1-7, 29-35, 57-63, 85-91, 113-119, 141-

6-mercaptopurina	veces/día	147
Metotrexato	50 mg /m ² VO	8-28 días, cada mes por 18 meses
	25 mg /m ² VO	Semanalmente desde el día 8 por 18 meses

Abreviaturas: VO vía oral, IV intravenoso, IM intramuscular, SNC sistema nervioso central, IT intratecal, QTIT quimioterapia intratecal, SC subcutáneo, cGy centigray. * Al no estar en cuadro básico de medicamentos se tomará decisión de sustituir por otro medicamento con el grupo y encargado de la clínica **de** leucemia

Tomado de: *Hocking J, 2014*

CUADRO 10. ESQUEMA DE HYPERCVAD

FASE A	DÍAS DEL CICLO
Ciclofosfamida 300 mg/m ² . IV para 3 h c/12 h x 6 dosis. Mesna 300 mg/m ² infusión de 24 h, iniciar con ciclofosfamida	1 a 3
Dexametasona 40mg IV/día	1 a 4 y del 11 al 14.
Vincristina 2 mg IV	4 y 11 del ciclo
Daurorrubicina 50mg/m ² IM	4

Alternar cada 21 días con

FASE B	DÍAS DEL CICLO
Metotrexate 200mg/mg iv para 2 h continuar con Metotrexate 800mg/mg en infusion de 22 h	1
Acido folínico 15 mg/m ² cada 6 hr por 8 dosis*	Iniciar 24 h después de concluir la infusión de metotrexate.
Citarabina 3 g/m ² IV para 2 hr cada 12 h por 4 dosis	2 y 3
Metilprednisolona 50mg IV c/12 h	1 a 3

Tomar niveles de metotrexate al finalizar la infusión si los niveles son de más 20 micromol/L y los niveles 24 hrs más tarde son de 0.1 microM incrementar ácido folínico a 50mg cada 6 h intravenoso.

PROFILAXIS A SNC

Metotrexate 12mg Intratecal día 2 del ciclo.
Citarabina 100mg Intratecal, día 8 del ciclo.
Riesgo Alto: 16 intratecales.
Riesgo Desconocido: 8 intratecales.
Riesgo Bajo: 4 intratecales.

FASE DE MANTENIMIENTO:

Pacientes con LLA-B Madura no reciben terapia de mantenimiento.
Los demás pacientes reciben mantenimiento por 2 años con:
Vincristina: 2mg IV mensual.
Prednisona: 200mg x 5 días cada mes junto con vincristina.
Metotrexate: 20mg/m² semanalmente.
6 Mercaptopurina: 50mg C/8 h diario.
Tomado de: *Kantarjian H, 2004*

CUADRO 11. ESQUEMA MRC UKALL XII/ECOG E2993

Fase 1. (Semanas 1-4)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Daunorrubicina	60 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	1, 8, 15, 22
L-Asparaginasa	10,000 UI	IM	17-28
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-28
Metotrexate	12.5 mg	IT	15

Fase 2 (semanas 5-8)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Ciclofosfamida	650 mg/m ²	IV	1, 15, 29
Citarabina	75 mg/m ²	IV	1-4, 8-11, 15-18, 22-25
6-mercaptopurina	60 mg/m ²	VO	1-28
Metotrexate	12.5 mg	IT	1, 8, 15, 22

Intensificación: 3 ciclos

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Metotrexate	3 g/m ²	IV	1, 8, 22
L-Asparaginasa	10 000 UI	IM	2, 9, 23
Acido folínico		IV	

Menores de 50 años con donador compatible consolidar con Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas Alogénico.

Consolidación y Mantenimiento:

Profilaxis a SNC			
Citarabina 50mg semanalmente por 4 semanas además de irradiación craneal con 2 400 cGy.			
Citarabina 50mg intratecal cada 3 meses por 4 aplicaciones durante la terapia de mantenimiento			

Consolidación ciclo 1

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Citarabina	75mg/m ²	IV	1-5
Etopósido	100mg/m ²	IV	1-5
Vincristina	1.4mg/m ²	IV	1, 8, 15 y 22
Dexametasona	10mg/m ²	VO	1-28

Después de 4 semanas:

Consolidación ciclo 2

Medicamento	Dosis	Vía DE ADMINISTRACIÓN	Día del ciclo
Citarabina	75mg/m ²	IV	1-5
Etopósido	100mg/m ²	IV	1-5

Después de 4 semanas

Consolidación ciclo 3:

Medicamento	Dosis	Vía DE ADMINISTRACIÓN	Día del ciclo
Daunorrubicina	25 mg/m ²	IV	1, 8, 15 y 22
Ciclofosfamida	650 mg/m ²	IV	29
Citarabina	75 mg/m ²	IV	31-34 y 38-41
Tioguanina*	60 mg/m ²	VO	29-42

Después de 8 semanas de concluir ciclo 3 continuar ciclo 4, idéntico al ciclo 2

*Al no estar en cuadro básico de medicamentos se tomará decisión de sustituir por otro medicamento con el grupo y encargado de la clínica de leucemia

Mantenimiento:

Medicamento	Dosis	Vía	Día del ciclo
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	1 de cada 3 meses
Prednisona	60 mg/m ²	VO	1-5 de cada 3 meses
6-mercaptopurina	75 mg/m ² /d	VO	Diario
Metotrexate	20 mg/m ²	VO, IV	Semanal

Abreviaturas: IV: Intravenoso; IM: Intramuscular; VO: Via Oral; IT: intratecal. El mantenimiento se continúa por 2 años y medio, contar desde el inicio de la intensificación.

Tomado de: Rowe J.M, 2005

CUADRO 12. ESQUEMA DE LARSON (CALGB 8811).

CURSO I: Inducción (4 semanas)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Ciclofosfamida	1 200 mg/m ²	IV para 3 h	1
Daunorrubicina	45 mg/m ²	IV	1,2,3
Vincristina	2 mg	IV	1,8,15,22
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1-21.

CURSO II: Intensificación Temprana (8 semanas,)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Metotrexate	15 mg	Intratecal	1
Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV	1
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /día	VO	1-14
Citarabina	75 mg/m ²	SC	1-4, 8-11.
Vincristina	2 mg	IV	15, 22.
L-asparaginasa	6000 UI/m ²	IM	15, 18, 22, 25

CURSO III: Profilaxis a SNC y mantenimiento intermedio (12 semanas)

TRATAMIENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Irradiación Craneal	2 400 cGy	Radioterapia	1-12
Metotrexate	15 mg	IT	1,8,15,22,29
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /d	VO	1-70.
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	36, 43, 50, 57, 64.

CURSO IV: Intensificación Tardía (8 semanas)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	1, 8, 15
Vincristina	2 mg	IV	1, 8, 15
Dexametasona	10 mg/m ²	VO	1-14.
Ciclofosfamida	1 000 mg/ m ²	IV	29
6 Tioguanina*	60 mg/m ² /día	VO	29-42
Citarabina	75 mg/ m ²	SC	29-32, 36-39.

CURSO V: Mantenimiento prolongado (hasta 24 meses después del diagnóstico)

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DÍA DEL CICLO
Vincristina	2 mg	IV	1 de cada 4 semanas
Prednisona	60 mg/m ² /día	VO	1- 15 de cada 4 semanas
Metotrexate	20 mg/m ²	VO	1, 8, 15, 22.
6 Mercaptopurina	60 mg/m ² /d	VO	1-28.

* Al no estar en cuadro básico de medicamentos se tomará decisión de sustituir por otro medicamento con el grupo y encargado de la clínica de leucemia
Tomado de: *Larson RA, 1995*

CUADRO 13 ESQUEMA DE TRATAMIENTO GMALL 04/89 Y 05/93

MEDICAMENTO	DOSIS	DÍAS DE ADMINISTRACIÓN
Inducción I		
Prednisona (VO)	60 mg/m ²	1-28 y después disminuir gradualmente
Vincristina (IV)	2 mg/m ² (máximo 2mg dosis total)	1, 8, 15, 22
Daunorrubicina (IV en 30 min)	45 mg/m ²	1, 8, 15, 22
Metotrexate (IT)	15 mg	1
L-asparaginasa (IM)	5,000 U/m ²	15-28 en días alternos
Inducción II		
Ciclofosfamida (IV)	1000 (650) mg/m ²	29, 43, 57
Citarabina (IV para 1 h)	75 mg/m ²	31-34, 38-41, 45-48.52-55
6-Mercaptopurina (VO)	25 mg/m ²	29-57
Metotrexate (IT)	15 mg	31,38,45,52
Consolidación I		
DAC/MITOX: Citarabina (IV para 3 horas) Mitoxantrona (IV para 30 min)	2* x 1000 mg/m ² 10 mg/m ²	1-4 3-5 (2-5)
DAMTX/ASP: Metotrexate (IV, para 24h) Asparaginasa	1,500 mg/m ² 10,000 UI/m ²	1, 15 2, 16
6-Mercaptopurina	25 mg/m ²	1-5, 15-19
Reinducción I		
Prednisona (VO)	60m mg/m ²	1-28
Vincristina (IV)	2 mg	1, 8, 15,22
**Doxorrubicina	25 mg/m ²	1,8,15,22
Triple profilaxis (IT)		1
Reinducción II		
Ciclofosfamida (IV)	1,000 (650) mg/m ²	29
Citarabina (IV para 1h)	75 mg/m ²	31-34, 38-41
**6-Tioguanina	60 mg/m ²	29-42
Triple profilaxis (IT)		29
Consolidación II		
**VM26/AraC: Etopósido (IV para 1 h) Citarabina (IV para 1h)	100 (60) mg/m ² 150 (75) mg/m ²	1-5 1-5
Ciclo/AraC: Ciclofosfamida Citarabina (IV para 24 h)	1000 mg/m ² 500 mg/m ²	1 1
***Triple profilaxis		1

*Cada 12 horas. ** Al no estar en cuadro básico de medicamentos se tomará decisión de sustituir por otro medicamento con el grupo y encargado de la clínica de leucemia. ***Triple profilaxis: Metotrexate 15 mg, Citarabina 40 mg, Dexametasona 4 mg. Las dosis entre paréntesis corresponden al estudio 04/89

Tomado: Gökbüget N, 2000

CUADRO 14. SELECCIÓN DE REGÍMENES DE SALVAMENTO RECOMENDADOS EN LLA ADULTOS RECAÍDA/ REFRACTARIOS PH-

QUIMIOTERAPIA	RÉGIMEN
Cítarabina más Antracíclicos en altas dosis	<p>Cítarabina: 3 g/m² en días 1-5 Idarubicina: 40 mg/m² en día 3</p> <p>Cítarabina: 3 g/m² en días 1-5 Mitoxantrona: 80 mg/m² en día 1</p>
Basado en FLAG-	<p>FLAG (1 y 2 ciclos) Fludarabina: 30 mg/m² en días 1-5 Cítarabina: 2 g/m² en días 1-5 G-CSF</p> <p>FLAG-IDA (2 ciclos) Fludarabina: 30 mg/m² en días 1-5 Cítarabina: 2 g/m² en días 1-5 Idarubicina: 10 mg/m² en días 1-5 G-CSF</p> <p>FLAG-IDA Fludarabina: 25 mg/m² por 5 días Cítarabina 2 g/m² por 5 días Idarubicina: 12 mg/m² por 3 días G-CSF</p>
Basado en-CVAD	<p>Hyper-CVAD (8 ciclos alternando A y B) A: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona B: dosis altas de metotrexate y citarabina Hyper-CVAD Aumentado (8 ciclos alternando A y B) Incorporar L-asparaginasa* o asparaginasa pegilada y adicionarle dosis de dexametasona y vincristina en los ciclos. (Ver cuadro 10)</p>
Otras combinaciones	<p>Berlin-Frankfurt-Munster-like Mitoxantrona: 8 mg/m² por 3 Etoposido: 100 mg/m² por 5 Ifosfamida: 1.5 g /m² por 5 Día 5-de inducción vindesine, mitoxantrona, ciclofosfamida, citarabina, metotrexate, prednisolona.</p>

Abreviaturas: FLAG, fludarabina, G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocito, IDA, idarubicina
Tomado de: Frey NV, 2015

3.3. Listado de Recursos

3.3.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Leucemia Linfoblástica Aguda** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.1707.00 010.000.2192.00 010.000.5233.00	Folinato cálcico equivalente a: -3 mg de ácido folínico -50 mg de ácido folínico. -15 mg de ácido folínico	Según protocolo	- Frascos ampula con un ml de 3 mg - Frasco ampula o ampolleta con 4 ml con 50 mg. -12 tabletas de 15 mg de ácido folínico	Según protocolo	Reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en embarazo C	Antagoniza los efectos anticonvulsivos de fenobarbital, fenitoína y primidona.	Hipersensibilidad al fármaco, anemia sin diagnóstico.
010.000.1751.00 010.000.1751.01	Ciclofosfamida monohidratada 50 mg.	Según protocolo	Envase con 30 grageas. Envase con 50 grageas a 50 mg de ciclofosfamida.	Según protocolo	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, cistitis hemorrágica, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, amenorrea, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, alopecia, hepatitis. Riesgo en embarazo D.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Mielosupresión, infecciones.
010.000.1752.00 010.000.1753.00	Ciclofosfamida monohidratada 200 mg. Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg		Envase con 5 frascos ampula 200 mg de ciclofosfamida. Envase con 2 frascos ampula 500 mg de ciclofosfamida.				
010.000.1775.00	Citarabina 500 mg	Según protocolo	Envase con un frasco ampula con liofilizado con Citarabina 500	Según protocolo	Anorexia, astenia, náusea, vómito, diarrea, leucopenia, infección agregada,	La radioterapia aumenta su eficacia pero también sus efectos tóxicos. Es	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática o renal, infecciones, depresión de

			mg.		trombocitopenia, mareos, cefalea, hiperuricemia, nefropatía alopecia, hemorragia GI, anemia megaloblástica, fiebre. Riesgo en embarazo D	incompatible con el metotrexato y con el fluorouracilo.	la médula ósea.
010.000.4323.00	dasatinib 50 mg	Según protocolo	Envase con 60 tabletas Dasatinib 50 mg	Según protocolo	Ascitis, edema pulmonar, derrame pericárdico con edema o sin edema superficial, diarrea, erupción cutánea, cefalea, hemorragias, fatiga, náuseas, disnea, dolor musculoesquelético, fiebre y neutropenia febril. Riesgo en embarazo D.	Con Inhibidores o inductores potentes de CYP3A4. En enfermedad ácido péptica valorar el uso de antiácidos en lugar de los antagonistas- H2 o los inhibidores de la bomba de protones.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: en insuficiencia hepática moderada a grave, en quienes utilizan antiagregantes o anticoagulantes y prolongación del QTc.
010.000.4228.00	Clorhidrato de daunorubicina equivalente a 20 mg de daunorubicina.	Según protocolo	Envase con un frasco ampola. 20 mg de daunorubicina.	Según protocolo	Náusea, vómito, estomatitis, esofagitis, anorexia, diarrea, depresión de médula ósea, cardiomiopatía irreversible, arritmias, pericarditis, alopecia, miocarditis, eritema, pigmentación ungueal, fiebre, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hiperuricemia. Riesgo en embarazo D.	Con medicamentos cardiotoxicos y mielosupresores aumentan los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: cardiopatía descompensada, médula ósea deprimida e insuficiencia renal o hepática.
010.000.3432.00	dexametasona 0.5 mg	Según protocolo	Envase con 30 tabletas dexametasona 0.5 mg	Según protocolo	Catarata, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, infecciones, glaucoma, hiperglucemia, hipercatabolismo muscular, cicatrización retardada y retraso en el crecimiento. Riesgo en embarazo C.	El alcohol y los antiinflamatorios no esteroideos incrementan los efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco. Micosis sistémica.

					Precauciones con úlcera péptica, hipertensión arterial, DM 1 y DM 2, insuficiencias hepática y renal, inmunosupresión, terapia con tiazidas y furosemida.		
010.000.4444.00	Clorhidrato de dexrazoxano de 500 mg.	Según protocolo	Envase con un frasco ampula con 500 mg de dexrazoxano.	Según protocolo	Leucopenia, náusea, vómito. Riesgo en embarazo NE.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Precaución mielosupresión, cardiopatía o hepatopatía.
010.000.1773.00 010.000.1774.00	Clorhidrato de Epirubicina 10 mg Clorhidrato de Epirubicina 50 mg	Según protocolo	Envase con ampula con 5 ml de solución (10 mg/5 ml). Envase ampula con 25 ml de solución (50 mg/25 ml) de Epirubicina.	Según protocolo	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis, diarrea, conjuntivitis, depresión de la médula ósea. Miocardiopatía, arritmias, alopecia, necrosis tisular por extravasación, reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en embarazo D	Administrada con actinomicina D y/o radioterapia sus efectos se potencian. No es compatible químicamente con heparina. Con medicamentos cardiotoxicos aumentan los efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: En insuficiencia cardiaca o hepática.
010.000.4230.00	Etopósido 100 mg	Según protocolo	Envase con 10 ampolletas o frascos ampula de 5 ml Etopósido 100 mg.	Según protocolo	Mielosupresión,. Hipotensión durante la venoclisis, náusea y vómito, flebitis, cefalea y fiebre. Alopecia. Riesgo en embarazo D	Con warfarina se alarga el tiempo de protrombina. Con medicamentos mielosupresores aumentan efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. No administrar intrapleurar e intratecal.
010.000.5432.00	Filgrastim 300 g	Según protocolo o criterio hematológico	Envase con 5 frascos o Jeringas con Filgrastim 300 g	Según protocolo	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, disnea, tos, mialgias, fatiga, debilidad generalizada, esplenomegalia. Riesgo en embarazo C	Los medicamentos mielosupresivos disminuyen su efecto terapéutico.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en insuficiencia renal, insuficiencia hepática y procesos malignos de tipo mielode.
010.000.5455.00	Fosfato de fludarabina 10 mg.	Según protocolo	Envase con 15 comprimidos	Según protocolo	Pancitopenia; síndrome de lisis tumoral, estomatitis, anorexia, nauseas, vómitos, diarrea, hemorragia	Con medicamentos que producen mielosupresión y con radioterapia se aumentan los	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en pacientes con depresión de médula

					gastrointestinal, edema, disnea, tos, erupciones cutáneas, trastornos visuales, agitación psicomotora, desorientación y debilidad. Riesgo en el Embarazo X.	efectos adversos. Con pentostatina (desoxicofomicina) incidencia alta de complicación pulmonar fatal. Su eficacia disminuye con dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina.	ósea, antecedente de neurotoxicidad a la quimioterapia, insuficiencia renal e infecciones graves.
010.000.4432.00	Ifosfamida 1 g	Según protocolo o protocolo	Envase con frasco ampula Ifosfamida 1 g.	Según protocolo	Disuria, hematuria, cilindruria y cistitis. Mielosupresión, somnolencia, confusión y psicosis depresiva. Náusea y vómito. Riesgo en embarazo D.	Con mesna se disminuye el riesgo de irritación en vías urinarias. Incrementa la mielosupresión con otros fármacos oncológicos.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal.
010.000.4225.00	Mesilato de imatinib 100 mg.	Según protocolo.	Envase con 60 comprimidos.	Según protocolo	Son frecuentes retención de líquidos, contracturas musculares, náusea, vómito y diarrea. Puede presentarse hepatotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia. Riesgo en embarazo D.	Eritromicina, itraconazol, warfarina.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: en insuficiencia hepática y renal, mielosupresión, retención de líquidos y edema, infecciones virales y bacterianas.
010.000.4233.00	Clorhidrato de mitoxantrona a 20 mg	Según protocolo	Envase con un frasco ampula con 10 ml	Según protocolo	Mielotoxicidad, arritmias, dolor precordial, taquicardia, alopecia, tos, disnea, ictericia, reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en el Embarazo X.	Con medicamentos mielosupresores y con radioterapia se incrementan efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática o renal, cardiomiopatía.
010.000.4229.00 010.000.4229.01	L-Asparaginasa 10,000 UI	Según protocolo	Envase con 1 o 5 frascos con L-Asparaginasa 10,000 UI	Según protocolo.	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, reacciones alérgicas severas, trombosis,	Con vincristina, prednisona, inmunodepresores y radiación aumenta su toxicidad.	Hipersensibilidad al fármaco, varicela, herpes zoster, disfunción hepática o renal e infecciones sistémicas no

					hepatotoxicidad, insuficiencia renal, hemorragia intracraneal. Riesgo en embarazo C	Interfiere con el efecto del metotrexato.	controladas Valorar riesgo beneficio en pacientes alcohólicos y lactancia.
010.000.1761.00 010.000.1761.01	Mercaptopurina 50 mg	Según protocolo	Envase con 20 y 25 tabletas de Mercaptopurina 50 mg.	Según protocolo	Mielosupresión, náusea, vómito, anorexia, diarrea, úlceras bucales, ictericia, necrosis hepática, hiperuricemia, eritema, hiperpigmentación. Riesgo en Embarazo D.	Potencializa efectos adversos de radiación y mielosupresores. Inhibe efecto de warfarina. Tiazidas y furosemide incrementan riesgo de hiperuricemia.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en mielosupresión, infección sistémica, disfunción hepática o renal e hiperuricemia.
010.000.4433.00	Mesna 400 mg	Según protocolo	Envase con 5 ampolletas con 4 ml (100 mg/ml) Mesna 400 mg	Según protocolo	Disgeusia, diarrea, náusea, vómito, fatiga, hipotensión. Riesgo en embarazo B	Ninguna.	Hipersensibilidad al fármaco y compuestos con grupos sulfhidrúlicos. Precauciones en trombocitopenia.
010.000.0476.00	Succinato sodico de metilprednisolona 500 mg	Según protocolo	Envase con 50 frascos ampula con 500 mg de metilprednisolona y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente.	Según protocolo	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento y trastornos hidroelectrolíticos. Riesgo embarazo C.	Diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B aumentan hipokalemia. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Los estrógenos disminuyen su biotransformación. Los antiácidos disminuyen su absorcion. Digitálicos aumenta el riesgo de intoxicacion digitálica. Aumenta la biotransformacion	Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus, infeccion sistémica, úlcera peptica, crisis hipertensiva, insuficiencias hepatica y renal e inmunodepresion.
010.000.3433.00	Acetato de metilprednisolona 40 mg		Un frasco ampula con 2 ml metilprednisolona 40 mg	Según protocolo			

						de isoniazida.	
010.000.1759.00 010.000.1760.00 010.000.1776.00	Metotrexato 2.5 mg metotrexato 50 mg. metotrexato sódico 500 mg.	Según protocolo	Envase con 50 tabletas de 2.5 mg de metotrexato Envase con un frasco ampola 50 mg de metotrexato. Envase con un frasco ampola 500 mg de metotrexato.	Según protocolo	Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, perforación gastrointestinal, estomatitis, depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y renal, fibrosis pulmonar, neurotoxicidad. Riesgo en embarazo D	La sobredosificación requiere de ácido fólico intravenoso. Los salicilatos, sulfas, fenitoína, fenilbutazona y tetraciclinas aumentan su toxicidad. El ácido fólico disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en desnutrición, infecciones graves, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencia, nefropatía y alveolitis pulmonar.
010.000.4322.00 010.000.4322.01	clorhidrato de nilotinib de 200 mg	Según protocolo	Envases con 112 cápsulas y con 120 cápsulas 200 mg de nilotinib	Según protocolo	Anorexia, alopecia, eritema y astenia, urticaria, prurito, náusea, cefalea, fatiga, estreñimiento, diarrea, dolor óseo generalizado, artralgias, espasmos musculares y edema periférico. Mielosupresión. Derrame pleural, derrame pericárdico, hemorragia gastrointestinal y del sistema nervioso central. Neumonía infecciones del tracto urinario, hipercalcemia, insomnio, ansiedad, alteración del gusto, alargamiento del QT y disminución de la agudeza visual Riesgo en embarazo D	Evitar uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir.	Hipersensibilidad conocida al nilotinib o a cualquiera de sus excipientes. Mielosuprimidos. Infecciones graves no controladas. Precauciones: pacientes pueden desarrollar mielosupresión, deben tener vigilancia hematológica quincenal o mensual y disminuir o suspender el tratamiento temporalmente En pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QT. Corregir hipomagnesemia e hipokalemia antes de iniciar el tratamiento. Evitar jugo de toronja y otros alimentos que inhiben el CYP3A4. Intolerancia grave a la lactosa o galactosa e insuficiencia hepática

010.000.2195.00 010.000.5428.00	Clorhidrato dihidratado de ondansetrón 8 mg	Según protocolo o o criterio hematológico	Envase con 10 tabletas ondansetrón 8 mg. Envase con 3 ampolletas o frascos ampula C/U con 4 ml ondansetrón 8 mg.	Según protocolo o	Cefalea, diarrea, estreñimiento y reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en embarazo B.	Inductores o inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático modifican su transformación.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en lactancia.
010.000.0472.00 010.000.0473.00	Prednisona 5 mg Prednisona 50 mg	Según protocolo o	Envase con 20 tabletas Prednisona 5 mg Envase con 20 tabletas Prednisona 50 mg	Según protocolo o	Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, hipermetabolismo muscular, cicatrización retardada y retraso en el crecimiento. Riesgo embarazo B	Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. Aumenta la biotransformación de isoniacida. Aumenta la hipokalemia con diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B. La rifampicina, fenitoina y fenobarbital, aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye absorción intestinal.	Hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, diabetes mellitus descontrolada, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva. Precauciones en insuficiencia hepática y renal, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica
010.000.5433.00 010.000.5433.01	rituximab 100 mg		Envase con 1 o 2 frasco ampula C/U con 10 ml rituximab 100 mg		Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, rubor, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, arritmias cardíacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, mielosupresión. Riesgo en embarazo D		
010.000.5445.00 010.000.5445.01	rituximab 500 mg	Según protocolo o	Envase con uno o con dos frascos ampula con 50 ml. con rituximab 500 mg cada uno	Según protocolo o		Los medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones en cardiopatía isquémica o con mielosupresión.

010.000.5427.00	clorhidrato de tropisetron 5 mg.	Según protocolo	Envase con 5 cápsulas. Con tropisetron 5 mg.	Según protocolo	Cefalea, estreñimiento, hipertensión, somnolencia y reacciones de hipersensibilidad. Riesgo en embarazo D	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones en trastornos cardiovasculares o daño hepático.
010.000.1768.00	sulfato de vincristina 1 mg.	Según protocolo. Nunca pasar de 2mg/día independiente de edad y la superficie corporal.	Envase con frasco ampola y una ampolleta con 10 ml de diluyente. Vincristina 1 mg.	Según protocolo	Náusea, vómito, estreñimiento, dolor abdominal, pérdida de peso, disminución de peristalsis, necrosis intestinal. Alopecia, neurotoxicidad, anemia y leucopenia. Broncoespasmo,	Con medicamentos neurotóxicos y bloqueadores de canales de calcio aumentan efectos adversos. Incrementa el efecto de metotrexato.	Hipersensibilidad al fármaco y a los alcaloides de la vinca, infecciones sistémicas, síndrome de Charcot-Merie Tooth, insuficiencia hepática y pacientes que estén recibiendo radioterapia en campos que incluyan el hígado.

3.4 Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **inglés y español**
- Documentos publicados los últimos **5 años**
- Documentos enfocados **a diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica en adultos**
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

*Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 5 años previos. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.

3.4.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el (los) término(s) MeSh **acute lymphoblastic leukemia** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 2 **resultados**, de los cuales se utilizaron **0** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/blood"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/classification"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/drug therapy"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/epidemiology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/genetics"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/immunology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/mortality"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/physiopathology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/prevention and control"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2013/03/09"[PDat] : "2018/03/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]).	2

Además se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB**	ALGORITMO DE BÚSQUEDA <ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	Acute lymphoblastic leukemia	1	0
NGC	Acute lymphoblastic leukemia	1	0
NICE	Acute lymphoblastic leukemia	18	0
SIGN	Acute lymphoblastic leukemia	1	0
GUIASALUD	Leucemia linfoblástica aguda en adulto	1	0

GUIAS AUGE (Ministerio Salud Chile)	Leucemia linfoblástica aguda en adulto	1	0
Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines portal	Acute lymphoblastic leukemia		
NHS Evidence	Acute lymphoblastic leukemia	55	4
TOTAL		78	4

**Realizar la búsqueda en sitios web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)

3.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSh **acute lymphoblastic leukemia** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **16** resultados, de los cuales se utilizaron **1** documento.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
<p>QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/blood"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/classification"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/drug therapy"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/epidemiology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/genetics"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/immunology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/mortality"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/physiopathology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/prevention and control"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND (systematic[sb] AND "2013/03/09"[PDat] : "2018/03/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]).</p>	16

3.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSh **acute lymphoblastic leukemia**. Se obtuvieron **221** resultados, de los cuales se utilizaron **7** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
<p>QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/blood"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/classification"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/drug therapy"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/epidemiology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/genetics"[Mesh] OR "Precursor Cell</p>	221

Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/immunology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/mortality"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/physiopathology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/prevention and control"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2013/03/09"[PDat] : "2018/03/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])

Cuando la información obtenida previamente no sea suficiente para dar respuesta a todas las preguntas de la guía, se llevará a cabo la búsqueda en PubMed de estudios observacionales (cohortes, casos y controles, serie de casos y reporte de casos y revisiones clínicas). Se obtuvieron 126 resultados, de los cuales se utilizaron 31 documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
<p>QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente Estudios Observacionales</p> <p>Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/blood"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/classification"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/drug therapy"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/epidemiology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/genetics"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/immunology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/mortality"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/physiopathology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/prevention and control"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND (Observational Study[ptyp] AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH])..</p>	16

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
<p>QUERY TRANSLATION de PubMed correspondiente Revisiones clínicas</p> <p>Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/blood"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/classification"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/drug therapy"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/epidemiology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/genetics"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/immunology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/mortality"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/physiopathology"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/prevention and control"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND (Review[ptyp] AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH])</p>	110

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **369 resultados**, de los cuales se utilizaron **43** en la integración de esta GPC.

3.5 Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA POR NICE**

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación, Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN NICE

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

3.6 Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA		
CIE-9-MC / CIE-10	CIE-10: C91.0 Leucemia linfoblástica aguda		
Código del CMGPC:	IMSS-142-08		
TÍTULO DE LA GPC DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL ADULTO			
			Calificación de las recomendaciones
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Adolescentes a partir de los 16 años, adultos, adultos mayores. Hombres y mujeres.	Médicos especialistas	Segundo y tercer nivel de atención	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO			
A la persona que presenta síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y pérdida de peso involuntario), hemorragias, infecciones, dolor óseo le realiza todos los siguientes estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Biometría hemática completa con diferencial • Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico • Pruebas de funcionamiento hepático • Deshidrogenasa láctica (DHL) • Electrolitos séricos y tiempos de coagulación 			
Sospecha LLA si la BHC presenta citopenias o leucocitosis con predominio de linfocitos y elevación de LDH			
Al paciente con sospecha de LLA le realiza aspirado de médula ósea para tinción de right, inmunofenotipo y cuando menos estudio citogenético.			
Realiza clasificación de la LLA en estirpe B o T, de acuerdo a resultados del inmunofenotipo. Cuadro 3.			
TRATAMIENTO			
En la quimioterapia de inducción a la remisión incluye vincristina, corticosteroides y un antracíclicos.			
Da tratamiento profiláctico a SNC con QT IT y en casos específicos da radioterapia, de acuerdo al protocolo empleado.			
Cumple con la fase de mantenimiento, con los medicamentos y el tiempo indicado de acuerdo al protocolo empleado.			
En personas adolescentes y adultos jóvenes emplea protocolos de quimioterapia inspirados en pediatría. Cuadros 7-9			
El grupo de personas de > 60 años es valorado en conjunto con el grupo de geriatría para decidir el tratamiento conveniente, de acuerdo al estado físico-mental y comorbilidades			
En persona con LLA Ph+, utiliza inhibidores de tirosin kinasa como tratamiento de primera línea asociado al protocolo HyperCVAD cuadro 10			
En caso de LLA-B, CD-20 positivo utiliza como tratamiento de primera línea, anti CD-20 durante todas las etapas del tratamiento junto a la quimioterapia convencional (HyperCVAD) cuadro 10			
Le solicita estudios de HLA a la persona con LLA de alto riesgo. En caso de tener un donador familiar compatible lo envía al comité de trasplante			
PRONÓSTICO			
Toma en cuenta factores pronóstico como edad del paciente, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, respuesta a prednisona, para clasificar la LLA en riesgo habitual o alto riesgo.			
RESULTADOS			
Total de recomendaciones cumplidas (1)			
Total de recomendaciones no cumplidas (0)			
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)			
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado			
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)			
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)			

4 GLOSARIO

Aneuploidia: es el cambio en el número de cromosomas en un individuo, frecuentemente se observa en células cancerosas.

Citogenética: parte de la genética que estudia los cromosomas.

Citometría de flujo: es una tecnología biofísica basada en la utilización de luz láser, empleada en el recuento y clasificación de células según sus características morfológicas, presencia de biomarcadores y en la ingeniería de proteínas.

Consolidación (Intensificación): quimioterapia para erradicar las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia a drogas y recaída.

Cromosoma Filadelfia (Cr Ph): anomalía en el cromosoma 22 en la que este recibe una parte del cromosoma 9.

Enfermedad mínima residual (EMR): es el método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa.

Hiperdiploidia: célula con 1 o más cromosomas añadidos al número euploide característico.

Hipodiploidia: célula con 1 o más cromosomas perdidos, respecto al número euploide.

Inducción a la remisión: quimioterapia que se da al inicio del tratamiento para erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

Intervalo libre de enfermedad o sobrevida libre de enfermedad (SLE): período ocurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la recaída o muerte del paciente.

Leucostasis: acumulación anormal de leucocitos en los capilares que puede desencadenar trombos. Se observa en casos de leucemia con hiperleucocitosis.

Mantenimiento: fase del tratamiento, después de la consolidación con el paciente en RC, que dura de 2 a 2.5 años para disminuir riesgo de recaídas.

Muerte en inducción: fallecimiento antes de poder evaluar la respuesta, durante la quimioterapia de inducción a la remisión, implica haber recibido el ciclo completo de quimioterapia y alcanza hasta 2 semanas posteriores.

Recaída: después de alcanzar RC, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como presencia de blastos >5% en médula ósea, o sin infiltración a este órgano, pero sí extramedular, en líquido cefalorraquídeo, gónadas u otra localización.

Refractario: falla para alcanzar la remisión completa después de 2 ciclos de quimioterapia de inducción.

Remisión completa (RC): ausencia de signos y síntomas de leucemia. Médula ósea con celularidad normal, y blastos $\leq 5\%$. Biometría hemática con hemoglobina $\geq 10\text{g/dl}$, ≥ 1000 neutrófilos totales y $\geq 100\ 000$ plaquetas.

Remisión parcial (RP): clínicamente asintomático y asignológico, pero con médula ósea infiltrada de blastos entre el 5-10%.

Supervivencia global (SG): período de tiempo transcurrido entre la documentación del diagnóstico de la leucemia hasta la muerte.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Al Ustwani O, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:189-99.
2. Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Applying Lessons Learned in Children. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Dec 15;30(12). pii: 220171.
3. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015 *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Oct;13(10):1240-79
4. 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 May 19;127(20):2391-405.
5. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, Et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in combination With Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Dec;17(12):897-901.
6. Boissel N, Sender LS. Best Practices in Adolescent and Young Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on Asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2015 Sep;4(3):118-28.
7. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Nov 1;6(1):e2014073.
8. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):255-64
9. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, et al. International-BFM-FLOW-network. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan; 94(1):82-93.
10. Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e352-9. Review
11. Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015 Jul 30;126(5):589-96.
12. Göbbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook*. 2010 Mar-Apr;58(2):76-86.
13. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1307-1325
14. Gökbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):573-579.
15. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jan;17(1):46-51.
16. Guzauskas GF, Villa KF, Vanhove GF, Fisher VL, Veenstra DL. Risk-Benefit Analysis of Pediatric-Inspired

Versus Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone Protocols for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017; 6 (1):53-61.

17. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C., et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.
18. Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC, Qiao W, Ravandi F, Thomas D, et al. Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease. *Cancer.* 2017 Feb 1;123(3):459-467.
19. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood.* 2017 Feb 2;129(5):572-581.
20. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;101:2788-2801
21. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control.* 2015 Nov;26(11):1627-42.
22. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, Duggan D, Davey FR. Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leucemia Group B Study 8811. *Blood* 1995;85 (8): 2025-2037.
23. Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015 Mar;100(3):295-9.
24. Litzow MR, Ferrando AA. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 2015 Aug 13;126(7):833-41.
25. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Veral JL, Ortiz-Zepeda M, Guajardo-Leal ML, Cota-Range X. Long-term destiny of adolescents and young adults with de novo acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol type]. *Gac Med Mex.* 2016 Sep - Oct;152(5):439-443.
26. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Nov;21(11):1863-1869.
27. Marks DI. The challenges of managing older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e343-51.
28. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1044-53.
29. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1645-1666.
30. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One.* 2014 Jan 27;9(1):e85554.
31. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ*

Program. 2016 Dec 2;2016(1):580-588.

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 May;87(5):472-8.
33. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Borthakur G, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016 Feb;172(3):392-400.
34. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015 Dec 1;121(23):4158-64.
35. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol.* 2017 Feb;35(4):394-401.
36. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3760-7.
37. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010 Aug;150(4):389-405.
38. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, Ravandi-Kashani F, Jabbour EJ, Franklin AR et al Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer.* 2014 Dec 1;120(23):3660-8.
39. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016 Aug;91(8):819-23.
40. Shouval R, Labopin M, Unger R, Giebel S, Ciceri F, Schmid C, et al. Prediction of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Related Mortality. *PLoS One.* 2016 Mar 4;11(3):e0150637.
41. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Aug;50(8):1037-56.
42. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 20;28(24):3880-9.
43. Hocking J, Schwarzer AP, Gasiorowski R, Patil S, Avery S, Gibson J, et al. Excellent outcomes for adolescents and adults with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma without allogeneic stem cell transplant: the FRALLE-93 pediatric protocol. *Leuk Lymphoma.* 2014 Dec;55(12):2801-7.

6 AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

7 COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Efraín Arizmendi Uribe	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Italy Adriana Arvizu	Coordinadora Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador